

Universitätsspital Zürich  
Klinik für Hämatologie  
Direktor: Prof. Dr. med. Markus G. Manz

Blutspende Zürich  
Direktor: Dr. med. Beat M. Frey

---

Arbeit unter der Leitung von Dr. med. Beat M. Frey

Iron balance in sequential blood donors (IBIS)

## **INAUGURAL-DISSERTATION**

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät  
der Universität Zürich

vorgelegt von  
**Georg Manuel Schorer**  
**von Wangen an der Aare / BE**

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. Markus G. Manz  
Zürich 2011

# Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung.....	4
2.	Einführung in die Thematik.....	6
2.1.	Vorschriften zur erlaubten Anzahl Vollblutspenden im Jahr .....	10
3.	Studienfragestellung .....	12
3.1.	Wir stellten im IBIS-Studienprotokoll folgende Fragen: .....	12
4.	Material und Methodik.....	13
4.1.1.	Rekrutierung der Studienteilnehmer und -teilnehmerinnen .....	13
4.2.	Tests und erhobene Daten vorgängig jeder IBIS-Blutspende .....	14
4.2.1.	Routine-Tests im Rahmen der Blutspende beim ZHBSD.....	14
4.2.1.1.	Beurteilung von Blutdruck, kapillärem Hämoglobin und Fragebogen .....	14
4.2.1.2.	Serologische Tests: .....	15
4.2.2.	Speziell in der IBIS-Studie gemessene hämatologische Parameter ....	15
4.2.2.1.	Maschinelles Blutbild aus 5ml venösem EDTA-Blut:.....	16
4.2.2.2.	Transferrinsättigung .....	18
4.2.2.3.	Ferritin.....	18
4.2.2.4.	CRP .....	18
4.2.2.5.	Löslicher Transferrinrezeptor (sTfR-Konzentration): .....	19
4.2.3.	Errechnete Parameter im Rahmen der IBIS-Studie .....	19
4.2.3.1.	Ferritin-Index.....	19
4.2.3.2.	Körpereisen.....	20
4.2.3.3.	Masse des abgeführten Eisens.....	20
4.2.4.	IBIS-Fragebogen.....	21
4.2.5.	Modelle bezüglich langfristiger Blutspende-Tauglichkeit.....	21
4.3.	Spenderpopulation .....	21
4.3.1.1.	Aufarbeitung des Datenmaterials.....	24
4.4.	Statistische Methoden.....	24
4.4.1.	Deskriptive Statistik und gebräuchliche Standard-Signifikanztests .....	24
4.4.2.	Logistische Regression .....	24
4.4.2.1.	Geschätzte Wahrscheinlichkeit des Erreichens der maximal möglichen Spendenzahl.....	25
4.4.3.	Vorgehen bei Fragestellung „Anämie“ und „Ferritin < 15ng/ml“ .....	26
4.4.4.	Errechnung der Perzentilen und neue Normen .....	26
5.	Resultate .....	27
5.1.	Deskriptive Statistiken und gebräuchliche Standard-Signifikanztests .....	27
5.1.1.	Graphischer Verlauf einzelner für den Eisenhaushalt wesentlicher Parameter von Spendern, welche 4 Spenden erreicht haben .....	31
5.2.	Logistische Regression: Erreichen von 3 oder 4 Spenden innerhalb eines Jahres .....	35
5.2.1.	Voraussage-Wahrscheinlichkeit für Wiederkehr zur Spende für drei Spenden im Jahr (Sp3problemlos).....	35
5.2.2.	Voraussage-Wahrscheinlichkeit für Wiederkehr zur Spende für vier Spenden im Jahr (Sp4problemlos).....	36
5.2.3.	Bemerkung zur Voraussagekraft von Ferritin .....	37
5.2.4.	Voraussagen bezüglich Ferritin-Abfall < 15ng/ml und Anämie.....	37
5.2.5.	Voraussage für Wiederkehr für 4 Spenden in 1 Jahr .....	38
5.3.	Survival-Analysen .....	39
5.3.1.	Kumuliertes Überleben mit Ferritin > 15ng/ml .....	39
5.3.2.	Voraussage-Wahrscheinlichkeit für Ferritin < 15ng/ml.....	41

5.3.3.	Entwicklung einer Anämie .....	42
5.3.4.	Voraussage-Wahrscheinlichkeit für Entwicklung einer Anämie für BEIDE Geschlechter .....	43
5.3.5.	Voraussage-Wahrscheinlichkeit für Entwicklung einer Anämie BEI FRAUEN (Anämiefälle =12) .....	43
5.3.6.	Müdigkeit, Konsum von Nahrungssupplementen, Anzahl Geburten ....	45
5.3.7.	Probleme während der Studie.....	45
5.4.	Zusammenfassende Tabelle zum Verhalten des Eisenhaushalts bei wiederholter Blutspende.....	46
5.5.	Neue „Normen“ aus der IBIS-Erhebung (aus Population) .....	48
6.	Diskussion.....	50
6.1.1.1.	Überlegungen zum Eisenmangel an sich.....	50
6.1.1.2.	Eisenmangel bei Blutspendern ist alltäglich für Blutbanken.....	53
6.1.2.	Verlauf einzelner für den Eisenhaushalt wesentlicher Parameter von Spendern, welche 4 Spenden erreicht haben .....	54
6.1.2.1.	Ferritin.....	54
6.1.2.2.	sTfR .....	59
6.1.2.3.	Körpereisen.....	60
6.1.2.4.	Ferritin-Index.....	61
6.1.3.	Die wichtigsten Eisen-Parameter bei der Blutspende .....	61
6.1.3.1.	Eintreten einer Anämie.....	64
6.1.3.2.	Voraussage-Wahrscheinlichkeit für Entwicklung einer Anämie.....	64
6.1.3.3.	Korrelationen zwischen verschiedenen Parametern .....	65
6.1.3.4.	Probleme während der Studie.....	65
6.1.3.5.	Die Verteilung der Werte innerhalb der IBIS-Population .....	66
6.1.3.6.	Voraussage für Wiederkehr für 4 Spenden in 1 Jahr .....	67
7.	Appendix .....	71
8.	Referenzen.....	75
9.	Glossar der Begriffe und Abkürzungen .....	80
10.	Dank.....	81
11.	Lebenslauf.....	82

# 1. Zusammenfassung

**Hintergrund:** Eisenstoffwechsel und Vollblutspende sind untrennbar miteinander verknüpft, da die Erythrozyten zwingend Hämoglobin enthalten, welches per Definition Eisen als Zentralatom der Häm-Gruppe enthält. An diesem Eisenatom wird Sauerstoff bei seinem Transport von der Lunge ins Gewebe reversibel gebunden. - Es ist damit unmöglich, ohne Eisenverlust Vollblut zu spenden.

Die IBIS-Studie (Iron Balance In Sequential blood donors) bildet die Grundlage zur vorliegenden Dissertation. Die IBIS-Studie untersucht prospektiv die Anpassung des Eisenhaushalts bei wiederholter Vollblutspende an einer Population von neu rekrutierten Blutspendern (Neuspendern). Sie hat zum Ziel den zeitlichen Zusammenhang der Vollblutspende mit den Eisenstoffwechselfparametern, unter spezieller Berücksichtigung von Alters- und Geschlechtsunterschieden zu evaluieren. Dabei sollen die Spender möglichst die maximal erlaubten 4 Spenden pro Jahr absolvieren.

Die Wichtigkeit des Eisenhaushaltes für den menschlichen Organismus ist seit Jahrzehnten bekannt. In letzter Zeit ist im Rahmen der grösseren medialen Präsenz von Gesundheitsfragen auch der Eisenstoffwechsel stärker in den Fokus gerückt worden. Diese Entwicklung wird zu vermehrten Diskussionen mit Fachleuten und gut informierten Laien im Rahmen der Blutspende führen. Deshalb ist für Blutspende Zürich die Bearbeitung der IBIS-Studienfragen zum Eisenhaushalt wichtig. Viele Einflussfaktoren auf die Eisenhomöostase bei Gesunden sind noch unzureichend geklärt. So auch welche Einflussfaktoren die beste Aussage über die künftige Spendefähigkeit eines Blutspenders erlauben.

**Methoden:** In die Studie wurden 206 Spender (103 Frauen und 103 Männer) aufgenommen, die zum ersten Mal beim ZHBSD Blut spendeten. Sie sollten im Beobachtungsjahr drei bis vier Spenden gemäss Studienprotokoll tätigen.

55 Spender und 45 Spenderinnen erreichten dieses Ziel. Das Durchschnittsalter bei Studienbeginn betrug 32.2 Jahre.

Es wurden bei jeder Visite im Blutspendezentrum nebst einer schriftlichen Spenderbefragung im Wesentlichen kapilläres Hämoglobin, Ferritin, sTfR und Transferrin-Sättigung gemessen sowie ein grosses Blutbild erstellt.

### **Resultate:**

Mit den bei der ersten Spende aus den Basiswerten Ferritin und sTfR (solubler Transferrein Rezeptor) errechneten Indices, Körpereisen und Ferritin-Index, lässt sich mit einer guten Verlässlichkeit voraussagen, ob der Eisenhaushalt eines bestimmten Blutspenders 4 Vollblutspenden im Jahr verträgt ( $AUC = 0.751$ ) oder ob er eine Anämie entwickeln wird. Ich lege in dieser Arbeit verschiedene Varianten dieses prognostischen Vorgehens mit unterschiedlichem Aufwand dar. Zusätzlich zu den Laborwerten stellten sich Alter und Geschlecht als aussagekräftigste Einflussgrößen bei der Beurteilung des Eisenstoffwechsels bei Blutspendern heraus. Bei den Parametern Alter, Geschlecht und Körpereisen lässt sich eine Häufung der Nennungen signifikanter Prädiktoren erkennen: 56% (14/25) der signifikanten Ergebnisse der Vorhersage-Berechnungen betreffen diese drei von elf Kriterien. In Tabelle 13 lässt diese Häufung auf einen Blick erkennen. Die obgenannten können somit als die wichtigsten Messwerte bei der Prognose der langfristigen Blutspende-Tauglichkeit betrachtet werden.

**Diskussion:** Es zeigt sich eine deutliche Geschlechtsabhängigkeit, wobei Männer gegenüber einer Depletion des Körpereisens als Folge des Blutspendens viel robuster sind. Hauptsächlich ist dies bedingt durch den höheren Körpereisen-Wert bei männlichen Blutspendern. Evaluation von Alter, Geschlecht und Körpereisen ermöglichen im Vergleich zum heutigen Vorgehen eine genauere Überwachung des Eisenhaushaltes und bessere Abschätzung der langfristigen Blutspende-Tauglichkeit.

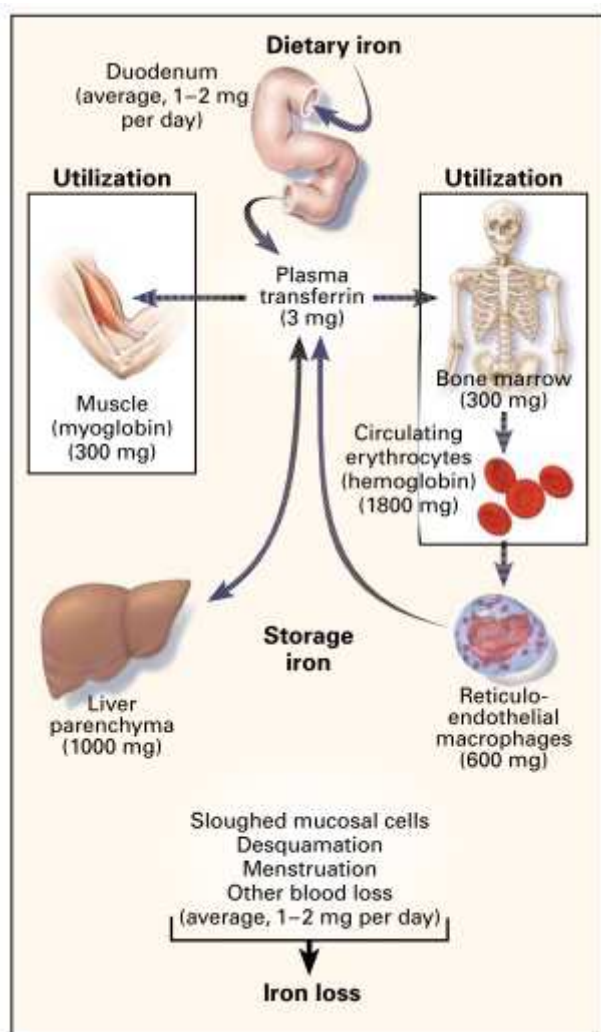
Es wäre darum möglich die Einladungshäufigkeit zur Vollblutspende auf die individuellen Kapazitäten des Eisenhaushaltes der Blutspender auszurichten und so die Rückweisungsquote wegen Anämie zu reduzieren.

## 2. Einführung in die Thematik

Eisen ist im menschlichen Körper ein essentieller Faktor für den Sauerstofftransport im Blut (Hämoglobin), für die Sauerstoff-Speicherung im Muskelgewebe (Myoglobin) und als Kofaktor in Enzymen (Cytochrome, Peroxidasen, Katalasen) [1, 2]. Darum ist eine langfristig ausgeglichene Eisen-Bilanz unverzichtbar für die Gesundheit eines Menschen.

Nahrungseisen wird von den duodenalen Enterozyten aufgenommen. Bei einer ausgeglichenen Eisenbilanz werden pro Tag 1 bis 2 mg Eisen enteral aufgenommen

**Abbildung 1: Eisenverteilung beim Erwachsenen**



und die gleiche Menge verliert der Körper in Form von abgeschilferten Epithelien (gastrointestinal, urogenital, Haut) und im Rahmen der Menstruation. Die Verteilung des Eisens im Körper ist in Abbildung 1 [3] dargestellt.

Das meiste Eisen im Körper ist als Zentralatom des Hämoglobin, in erythropoietischen Vorläuferzellen und ausgereiften Erythrozyten vorhanden. Circa 10 bis 15 Prozent des Eisens liegt in Muskelfasern (im Myoglobin) und in anderem Gewebe (in Enzymen und Cytochromen) vor. Eisen wird in parenchymalen Zellen der Leber und in reticuloendothelialen Makrophagen gespeichert. Diese Makrophagen stellen das meiste des nutzbaren Eisens zur Verfügung indem sie

Hämoglobin aus gealterten Erythrozyten abbauen und das dreiwertige Eisen auf Transferrin laden, welches im Plasma maximal zwei Eisenatome transportieren kann. So zirkuliert das Eisen im Plasma und kann wieder an die entsprechenden Zellen geliefert werden [3]. Normalerweise ist Transferrin zu etwa 20-30% mit Eisen beladen

und kann so bei zusätzlicher Zufuhr durch die freien Valenzen das Anfluten von toxischen Radikalen limitieren [4].

Vollblutspende ist somit zwingend mit Eisenverlust verbunden. Der Eisen-Verlust beträgt pro Vollblutspende in etwa 250mg. Alle Blutprodukte, welche makroskopisch rot erscheinen, enthalten Hämoglobin und somit Eisen. Namentlich sind dies Vollblut-Produkte und Erythrozyten-Apheresate. Da das Häm-Gerüst konjugierte Doppelbindungen aufweist, verleihen diese dem Hämoglobin seine rote Farbe [5].

In natürlicher Form kommt Hämoglobin als 64kDa schweres Tetramer (2  $\alpha$ -, 2  $\beta$  - Ketten) vor [6]. Es wurde von Felix Hoppe-Seyler (1825 – 1895) schon im 19. Jahrhundert kristallisiert [5]. Ein Hämoglobin-Monomer besteht aus einem Globin und einem Häm, welches im sauerstofffreien Zustand im Porphyrin-Ring 1 Eisen  $2+$  als Zentralatom enthält [7]. Hämoglobin transportiert Sauerstoff in den Erythrozyten des Blutes (darum das Präfix Häm-) am zweiwertigen Eisen reversibel gebunden von den Lungen zu den peripheren Organen und transportiert daneben auch in geringen Mengen Kohlendioxid und Protonen [5]. Die Oxidation des Häm-Eisens zu  $Fe^{3+}$  in der Gegenwart von Sauerstoff wird durch die, das Häm umgebende Globinkette verhindert [5]. Das durch den Energiestoffwechsel anfallende  $CO_2$  wird grossteils in den Erythrozyten als Carbamino-Hämoglobin an Deoxy-Hämoglobin gebunden oder als Kohlensäure gelöst zur Lunge transportiert und dort abgeatmet [8]

Die Unmöglichkeit ohne Eisenverlust Vollblut zu spenden und die Tatsache, dass sowohl die Wirkungen und Eigenschaften von Eisen, einem für den Menschen unverzichtbaren, aber gelegentlich auch schädlichen Metall, in Fachkreisen wie auch in Laienforen in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus gerückt wurden, war nebst wissenschaftlichem Interesse an der Eisen-Physiologie, ein starker Anreiz die IBIS-Studie durchzuführen.

Beispiele dafür diese laufende Diskussion finden sich selbstverständlich in der Fachliteratur [9, 10], zudem wird das Thema Eisenhaushalt auch schon in der Laienpresse zu Gesundheit und Sport diskutiert [11-13].

Der Zusammenhang zwischen Blutspenden, resp. Aderlass, und dem Eisenstoffwechsel ist seit Jahrzehnten bekannt, ebenso, dass Eisen bei regelmässigem Blutverlust in kurzen Abständen die entscheidende Rolle spielt, ob es zu einer Anämie kommt oder der Blutverlust zügig kompensiert werden kann [14]

Dass ein altbekanntes Phänomen, wie oben beschrieben, wieder mehr ins kollektive Bewusstsein gerückt wird, ist möglicherweise der Grund für die stete Nachfrage nach Information zum Eisenhaushalt beim ZHBSD, namentlich durch Blutspendewillige und Ärzte.

Allein schon diese Anfragen, unterstreichen die Wichtigkeit der Fragestellung der IBIS-Studie für den Alltag in einem Blutspendedienst.

Erstaunlicherweise ist gar nicht klar wie viel Eisen für den Menschen physiologisch ist. Eine Serumkonzentration des Eisenspeicherproteins Ferritin von über 400ng/ml wird gemeinhin als zu hoch und pathologisch angesehen. Der obere und der untere Grenzwert streut je nach Quelle beträchtlich und ist zudem methoden-, geschlechts- und altersabhängig (Spanne: 4 bis 665 ng/ml) [Werte aus unserem Testkit: Ferritin Gen.2, für Cobas Integra, Roche Diagnostics, Mannheim Deutschland und [15, 16]]. Für eine Population mit dem Alter unserer Blutspender ist ein oberer Cut-off von 400 -500ng/ml als vernünftig anzusehen. Ab 1000ng/ml Ferritin im Serum ist regelhaft eine Organschädigung zu erwarten [17] und eine systematische Abklärung auf eine Eisenstoffwechselstörung wird empfohlen.

Diverse Studien zeigen Vorteile [18] und Nachteile [19] oder gar Insignifikanz [20] von hohen Eisen-Speicher-Werten. Dies unterstreicht meine Feststellung, dass der „richtige“ Eisenwert nicht zu existieren scheint und wohl eher vom Körper je nach Lebenssituation unterschiedliche Eisen-Gleichgewichte angestrebt werden.

In der IBIS-Studie geht es unter Anderem um die Wertigkeit der unteren Grenzwerte von Ferritin. Seltsamerweise werden die am unteren Ende der Skala gelegenen Ferritin-Werte von Männern und Frauen im Bezug auf Eisenmangel in der Literatur häufig global als identisch betrachtet, obwohl die Normalwerte von vornherein massiv zwischen den Geschlechtern, aber auch je nach Ethnie variieren [21]

Wie ich oben aufgezeigt habe, ist Vollblutspenden immer auch „Eisen-Spenden“. Dies kann bei Mehrfach-Blutspendern zu Eisenmangel führen.



## Eisenverlust in Milligramm bei der Vollblutspende

Hämoglobin-Konzentration vor der Spende (g/l) x entnommene Vollblutmenge (in IBIS-Studie 0,515 Liter) x **3.49** = Eisenverlust in mg

Der Faktor 3.49 berechnet sich wie folgt:

1 mmol Hämoglobin (Hb) = 4 mmol Eisen (Fe)

1 mmol Hb = 64g Hb (aus: 1mol Hb = 64000g (wegen Molargewicht von 64kDa)

1/64 mmol Hb = 4/64 mmol Fe

0.015625 mmol Hb = 0.0625 mmol Fe

0.015625 mmol Hb = 1g Hb = 0.0625 mmol Fe

1mol Fe = 55.845g Fe

1mmol Fe = 0.055845g Fe

**0.0625mmol Fe** = 1/16mmol Fe = 0.0034903125g Fe

also entspricht **1g Hb** = 0.0034903125g Fe = **3.4903125mg Fe**

→ somit ist der Faktor 3.49 in der obigen Formel erklärt

Diese Berechnung der Eisenmenge im Hämoglobin beinhaltet mögliche Fehlerquellen, auf die Lodemann in seinem „Letter to the editor“ hinweist [6]. Dieser Artikel hat eine interessante Diskussion zur Hämoglobin-Messung nach sich gezogen [22-24]. Deren Besprechung hier aber den Rahmen sprengen würde.

Das Problem des Eisenmangels kann bei Blutspendern auftauchen, ohne dass die Hämoglobin-Messung vor der Spende auffällig ist [25]. In diesem Punkt will die IBIS-Studie vertiefte Einsichten in den Informationsgehalt der diagnostischen Möglichkeiten, die an einem Blutspendezentrum vorhanden sind, aufzeigen (Fragebogen, Hämatologie-Analyzer und serologische Diagnostik von Eisenparametern).

Es wurden bei jeder Visite nebst einer schriftlichen Spenderbefragung Hämoglobin (kapillär und venös), Ferritin, sTfR, Transferrin-Sättigung, Hepcidin und Erythropoietin gemessen sowie ein grosses Blutbild erstellt.

Untersuchungen zu den Zusammenhängen von Vollblutspende mit Hepcidin, dem Schlüssel-Protein der Eisenhomöostase und Erythropoietin, dem in der Erythropoiese zentralen Hormon, wurden durchgeführt, werden aber in anderen Publikationen als dieser Dissertation beleuchtet [26, 27]. Dies weil Erythropoietin- und Hepcidin-Messungen in einem Blutspende-Zentrum normalerweise nicht möglich sind. Deshalb sind sie nicht im IBIS-Studien-Protokoll vorgesehen. Beim Hepcidin ist eine Analyse bisher nur für Forschungszwecke möglich [28], so würde ein Einbezug in die Evaluation der täglichen Spende-Routine, wo eine zügige Abwicklung

essentiell ist und ein zeitnahes Resultat gewünscht ist, zu umständlich. Durch den Probenversand und die Analysen-Preise würde das generelle Messen dieser Parameter auch zu kostspielig. Somit bilden die Daten mit Einbezug von Hepcidin und Erythropoietin eine gesonderte Gruppe und werden extra analysiert und abgehandelt mit dem Fokus auf den Mechanismen im Eisenstoffwechsel und nicht mit dem Ziel der Verbesserung der Routinevorgänge beim Blutspenden wie bei dieser Dissertation.

Deshalb erfolgt die Abtrennung der Hepcidin- und EPO-Fragestellungen von der Dissertation, obwohl an der identischen Population geprüft. Darüber hinaus sind sie nicht im ursprünglichen Protokoll der IBIS-Studie enthalten.

Die Messungen der Studienparameter wurden auch bei Eintreten einer Anämie, natürlich ohne Blutspende, weitergeführt mit dem Ziel Individuen, welche die Blutspende weniger gut vertragen zu charakterisieren. Daraus habe ich Modelle entwickelt, um diese Personen, die häufiges Blutspenden schlecht tolerieren, zu identifizieren und daraus folgend seltener zur Blutspende einzuladen.

Ich lege verschiedene Varianten für die Prädiktion der Rückkehr des Spenders zu einer erneuten Vollblutspende vor.

Mit dieser neuen Betrachtungsweise der Spenderselektion könnten Kosten im administrativen Bereich (Einladungsversand, Telefonate, Bearbeitung der Fragebogen von zurückgewiesenen Spendewilligen, etc.) gespart werden und könnte sich die Spendertreue erhöhen lassen. Eine Rückweisung von der Spende ist nämlich ein starker negativer Prädiktor für das Erscheinen zu einer weiteren Spende, unabhängig vom Rückweisungsgrund [29].

Es könnte darum sinnvoll sein die Einladungshäufigkeit zur Vollblutspende mittels der Marker des Eisenhaushaltes individuell für jeden Spender anzupassen, um die Rückweisungsquote aufgrund von Eisenmangel (respektive Anämie) zu reduzieren, indem vom heutigen, starren Prinzip (1 Einladung pro 3 Monate für alle Spender) abgerückt wird.

## **2.1. Vorschriften zur erlaubten Anzahl Vollblutspenden im Jahr**

Trotz übergeordneter Empfehlungen [25] sind die Vorschriften zur Anzahl Vollblutspenden, die pro Jahr erlaubt sind, ganz unterschiedlich in Europa. Es gibt auch diverse Regelungen in Europa bezüglich bei der Blutspende zu messender

Parameter Tabelle 1. Es ist somit auch unter Fachleuten strittig, wo die Grenze des für einen Menschen Verträglichen bei der Anzahl Vollblut-Spenden liegt.

In der Schweiz sind maximal 4 Blutspenden pro Jahr erlaubt [30].

Der Europarat gibt jedes Jahr Blutbank-Richtlinien heraus die u.a. empfehlen, dass das Spendeintervall immer  $> 2$  Monate sein soll und dass kein Mann mehr als sechsmal im Jahr und Frauen maximal viermal im Jahr spenden sollen [31].

**Tabelle 1: Erlaubte Spendehäufigkeit für Vollblutspende pro Jahr (nach Magnussen [31])**

	Männer	Frauen	Zusätzlich zu Hämoglobin gemessene Parameter
Italien	3	2	
Finland, Malta, Portugal, Slovenien, Spanien	4	3	
Schweden	4	3	PLUS Ferritin
Schweiz	4	4	
Dänemark, Norwegen	4	4	PLUS Ferritin
Belgien	4	4	PLUS MCV; OHNE Ferritin
Niederlande	5	3	
Frankreich	5	3	PLUS Ferritin
Österreich, Deutschland	6	4	

Eisenmangel, der zu einer tiefen Hämoglobin-Konzentration führt, ist ein alltägliches Problem für Blutbanken. Das Problem der Eisenverarmung bei Blutspendern wurde schon von andern Autoren angegangen [32], aber meines Erachtens noch nie in einem prospektiven Setting und mit einer so breiten Palette von Parametern bezüglich des Eisen-Metabolismus wie bei der IBIS-Studie.

Viel häufiger als durch Blutspenden verursacht, ist ein Eisenmangel aber ernährungsbedingt. Eisenmangel ist gar weltweit die häufigste ernährungsbedingte Mangelerscheinung [33].

### 3. Studienfragestellung

Wir wollten feststellen:

1. wie sich die im Eisen-Stoffwechsel relevanten Parameter bei gesunden Erwachsenen, die beginnen Blut zu spenden entwickeln.
2. ob und wie die Anämie durch Eisenmangel bei Blutspendern vorhergesehen und mit organisatorischen Massnahmen eventuell verhindert werden kann.

#### 3.1. Wir stellten im IBIS-Studienprotokoll folgende Fragen:

1. Korreliert ein Prüfparameter im Verlauf der wiederholten Blutspende besser mit dem Eintritt eines latenten Eisenmangels (Ferritin < 15ng/ml) oder einer manifesten Anämie?
  - Ist diese Entwicklung altersabhängig?
  - Ist diese Entwicklung geschlechtsabhängig?
2. Lässt sich der **punktueller** Befund wonach ca. ¼ aller Blutspender ein Ferritin < 15ng/ml aufweisen [34] bei Neuspendedern rekapitulieren.
3. Gibt es einen oder eine Gruppe von Parametern, die bei Neuspendedern prospektiv erkennen lassen, ob vom Spender eine 4-malige Blutspende im Jahr toleriert werden kann ohne dass mit einer signifikanten Eisendepletion gerechnet werden muss?
4. Gibt es Parameter, die mit einer hohen Sicherheit die Entwicklung einer durch Blutspenden induzierten Anämie vorhersagen lassen?

## 4. Material und Methodik

Von den beim ZHBSD gebräuchlichen Spendearten führt nur die Vollblutspende zu einem relevanten Eisenverlust. Deshalb enthält die Studienpopulation der IBIS-Studie nur Vollblutspender.

Die IBIS-Studie ist eine prospektive Observations-Studie.

Die Studienpopulation der IBIS-Studie bestand aus 206 Spendern (103 Frauen und 103 Männer), die zum ersten Mal beim ZHBSD Blut spendeten. Sie sollten im Beobachtungsjahr möglichst vier Vollblutspenden gemäss Studienprotokoll tätigen.

### 4.1.1. Rekrutierung der Studienteilnehmer und -teilnehmerinnen

Für die Studie wurden nur Spender ausgewählt, die noch nie oder seit mindestens 2 Jahren nicht mehr Blut gespendet haben (Neuspender). So ergibt sich ein möglichst homogenes Ausgangskollektiv, bei dem anzunehmen ist, dass die Eisenhomöostase zu Studienbeginn gut im Gleichgewicht ist.

Im Zeitraum vom 1. August 2007 bis 30. September 2009 wurden insgesamt 206 Neuspender (♀: 103/♂: 103) rekrutiert. Davon waren bei der Erstvorstellung beim Zürcher Blutspendedienst 137 Erstspender (♀:76/♂: 61) und 69 Neuspender (♀: 27/♂: 42). Per definitionem haben Erstspender noch nie Blut gespendet, Neuspender mindestens während den letzten 2 Jahren nicht.

Diejenigen Neuspender, die sich für die Studie zur Verfügung stellten, wurden im Anschluss an das obligatorische Neuspendergespräch mit dem Spenderarzt konsekutiv in die IBIS-Studie aufgenommen mit dem Ziel, die maximal möglichen 4 Vollblutspenden pro Jahr zu leisten. Sie wurden über die zusätzlichen Vorgänge, Implikationen und Risiken aufgeklärt. Die zur Teilnahme willigen Spender gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Studie [s. Appendix 2: Einverständniserklärung].

Die Spender leisteten nun an diesem Tag eine nach den beim ZHBSD üblichen Normen abgenommene Vollblutspende à 450ml [35] und füllten einen zusätzlichen IBIS-Fragebogen aus [s. Appendix 1: IBIS-Fragebogen]. Über den Probeentnahme-Beutel, welcher im Entnahme-Set enthalten ist, wurden zusätzlich zu den üblichen 40ml Blut für Infekt-Screening, weitere 25ml Blut entnommen (2x10ml nativ, 5ml EDTA). Also wurden im Rahmen der IBIS-Studie gesamthaft, einschliesslich der eigentlichen Blutspende von 450ml, 515ml Blut pro Spende abgenommen.

5ml EDTA Blut wurde per Kurier bis spätestens 5 Stunden nach Entnahme an das Hämatologie Labor USZ versandt, um eine Analyse durch den Hämatologie-Analyzer

Advia 120 innerhalb von 6 Stunden zu ermöglichen. Im USZ wurde die IBIS-Studie unter der Nummer KHP 206 geführt.

2x 10 ml Serum wurde im Screeninglabor ZHBSD bei – 30°Celsius eingefroren, um daraus die Transferrin-Sättigung, Hepcidin und Erythropoietin zu messen.

Für die Messung von ALAT, sTfR, Ferritin und CRP wurden die Routine-Röhrchen jeder Blutspende verwendet. Die Resultate dieser 4 Messgrössen wurden automatisiert ins CTS [36, 37], unser elektronisches Blutspende-Verwaltungssystem übertragen.

## **4.2. Tests und erhobene Daten vorgängig jeder IBIS-Blutspende**

Bei den Messungen von ALAT, Ferritin, C-reaktivem Protein und sTfR wurden während der Dauer der IBIS-Studie die Laborgeräte modernisiert und somit erfolgte eine Veränderung in der Laboranalyse. Bis zum 19.5.2008 wurde mit Cobas Mira [Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland] gearbeitet, ab 26.5.2008 mit Cobas Integra 400 [Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland]. Allfällige Veränderungen in den Absolut-Werten der Resultate durch den Testwechsel wurden qualitätskonform korrigiert [Änderungsprotokoll AEN 03-2008 und Validierungsbericht VAL 03-2008]. Alle Werte in der IBIS-Studie, welche nicht schon primär vom Cobas Integra 400 stammten, wurden anhand des obgenannten Änderungsprotokolls, auf Cobas Integra 400 - Werte umgerechnet und erst dann für weitere Berechnungen verwendet.

Bei der Berechnung des Körpereisens nach Cook [38], waren ebenfalls Inkompatibilitäten (sTfR) zwischen der von uns verwendeten Methode und derjenigen von Cook vorhanden. Es erfolgte auch dort eine Anpassung der Werte gemäss Literaturangaben [38-40].

Die Referenzwerte und Masseinheiten zu den wichtigsten Parametern der IBIS-Studie finden sich in Tabelle 3.

### **4.2.1. Routine-Tests im Rahmen der Blutspende beim ZHBSD**

#### **4.2.1.1. Beurteilung von Blutdruck, kapillärem Hämoglobin und Fragebogen**

Oszillometrische Blutdruckmessung und Messung der kapillären Hämoglobinkonzentration werden vor jeder Blutspende im Spendezentrum durchgeführt. Der Spenderfragebogen [siehe Appendix: **Standard Fragebogen für Blutspender beim ZHBSD**] ist ebenso vor jeder Blutspende neu auszufüllen. Auf

diesem werden die Messresultate eingetragen, inklusive dem aktuellen Körpergewicht. Er dient als Grundlage für den Zulassungsentscheid zur Blutspende durch das Personal des Blutspendezentrums.

Zusätzlich ist bei jeder IBIS-Spende der entsprechende Zusatzfragebogen [siehe Appendix 1: IBIS-Fragebogen] auszufüllen.

### **Messmethode kapillär gemessenes Hämoglobin**

Vom ZHBSD wird standardmässig vor jeder Blutspende das Hämoglobin kapillär gemessen mittels normiertem Stich in die Fingerkuppe (Messinstrument: Hemocue 201+ [Hemocue AB, Ängelholm, Schweden]).

Zusätzlich zum kapillär gemessenen Hämoglobin (kapilläres Hämoglobin, Hb kapillär), wurde das Hämoglobin aus venösem Blut mit dem Advia 120 Analyzer bestimmt. Dieser Wert wird im Rahmen der IBIS-Studie als venöses Hämoglobin oder Hb venös bezeichnet.

#### **4.2.1.2. Serologische Tests:**

##### **ALAT**

Die ALAT war als Marker für das Hepatitis C-Screening eingeführt worden. Wurde aber durch die Einführung von spezifischen serologischen Tests und PCR-Testung obsolet und wurde per 1. Oktober 2010 als obligater Testparameter beim Blutspenden abgeschafft.

#### **Infektiologische und immunhämatologische Tests:**

An jeder Blutspende werden punkto Infektiologie HBs-Antigen, HBV-PCR, Anti-HIV, HIV-PCR, Anti-HCV, HCV-PCR und Syphilis-ELISA standardmässig bestimmt, zusätzlich wird von jeder Blutspende ABO- & Rhesus D-Blutgruppe erfasst - somit auch an jeder Spende innerhalb der IBIS-Studie.

Weder Infektserologie noch Blutgruppenserologie fanden Eingang in die Datenbank der IBIS-Studie, da bei keinem dieser Parameter ein Einfluss auf die Eisenhomöostase zu erwarten war.

#### **4.2.2. Speziell in der IBIS-Studie gemessene hämatologische Parameter**

Die folgenden Parameter wurden zusätzlich zu den Routine-Labortests untersucht:

#### **4.2.2.1. Maschinelles Blutbild aus 5ml venösem EDTA-Blut:**

In der Hämatologie USZ wurde mit dem Advia 120 Analyzer [Bayer Healthcare LLC] das maschinelle Blutbild binnen 6 Stunden nach Blutspende generiert.

#### **Das maschinelle Blutbild enthält u.a. folgende Parameter:**

Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytenzahl, die Farbindizesaequivalente: MCV, MCH, und MCHC, den Anteil mikrozytärer Erythrozyten in Prozent, den Anteil hypochromer Erythrozyten (HYPO), den Anteil der Retikulozyten in Promille und in absoluten Zahlen, das korpuskuläre Hämoglobin der Retikulozyten (CHr), die absolute Thrombozytenzahl und die absolute Leukozytenzahl. Die hier aufgeführten Parameter im Blutbild haben wir als prüfenswert im Zusammenhang mit dem Eisenstoffwechsel angesehen.

Selbstverständlich liefert die hämatologische Analyse des Advia 120 Analyzers noch eine Reihe weiterer Messresultate (z.B. Mittleres Thrombozytenvolumen, Verteilung der Leukozyten etc.), wir haben diese Parameter in der Auswertung ausgelassen, da kein Zusammenhang mit dem Eisenstoffwechsel bei Blutspendern zu erwarten ist.

#### **Hämoglobin**

Die direkte Zyan-Methämoglobin-Methode ist der Goldstandard für die Hämoglobin-Messung [41]. Mit dem Advia 120 Hematology Analyzer wird das Hämoglobin auf 2 Arten gemessen. Zum einen mit der üblichen colorimetrischen Zyanmethämoglobin-Methode (respektive einer cyanid-freien Version derselben) und einer direkten Messung der isovolumetrisch sphersierten Erythrozyten. Dabei werden der MCHC-Wert, berechnet aus der Methämoglobin-Methode und der korrespondierende, direkt, durch Zell-nach-Zell-Analyse, gemessene CHCM-Wert verglichen. Bei starken Abweichungen dieser beiden Werte können falsch erhöhte Hämoglobin-Werte, z.B. durch massive Lipämie, erkannt werden[42].

Der Hämoglobin-Wert, welcher aus der Analyse mit dem Advia 120 Analyzer stammt, wird im Rahmen der IBIS-Studie als venöses Hämoglobin oder Hb venös bezeichnet.

#### **MCV, MCH und MCHC; Anteil mikrozytärer, Anteil hypochromer Erythrozyten**

Da die typische Eisenmangelanämie (ohne zusätzliche Anämieursache) mit hypochromen, mikrozytären Erythrozyten einhergeht, haben wir nebst MCV, MCH und MCHC auch den Anteil mikrozytärer Erythrozyten und den Anteil hypochromer Erythrozyten gemessen.



Weil Erythrozyten eine Lebensdauer von ~ 120 Tagen haben, kann die Richtzahl des Anteils der hypochromen Erythrozyten (HYPO) Informationen über eine Zeitspanne von mehreren Monaten liefern und ist ein später Indikator für eisendepletierte Erythropoiese [43].

### **Messung von Retikulozyten-Parametern**

Retikulozyten-Parameter sind nur mit modernen Hämatologie-Analysern messbar, dies ist auch der Grund, warum wir den Advia 120 Hämatologie-Analyzer verwendet haben und nicht den in den Spendezentren schon vorhandenen Sysmex KX-21N.

Die Messung der Retikulozyten erfolgt aus Vollblut, die RNA der Retikulozyten wird mit Oxacin 750 spezifisch gefärbt [44].

Da die Retikulozytenzahl bei einem Menschen mit gesundem Knochenmark in der Folge eines grösseren Blutverlustes, wozu auch eine Blutspende gezählt werden kann, normalerweise ansteigt, sind wir davon ausgegangen, dass die Retikulozyten-Zahl nach der Blutspende ansteigt.

### **CHr (Korpuskuläres Hämoglobin der Retikulozyten)**

Im Rahmen der Überwachung einer eisendefizitären Erythropoese ist der CHr ein hochsensitiver Parameter für das Monitoring der Eisensubstitution z. B. bei Dialysepatienten unter EPO-Therapie (funktionaler Eisenmangel) und bei manifestem Eisenmangel [44].

Der Hämoglobingehalt der Retikulozyten (CHr), und auch der Prozentsatz von hypochromen Erythrozyten (HYPO), sind sensitive Messgrößen für den funktionellen Eisenmangel [45]. Deshalb sind sie für die IBIS-Studienfrage von Bedeutung.

### **Absolute Thrombozytenzahl**

Da sekundäre Thrombozytosen unter Anderem als Reaktion auf einen Eisenmangel auftreten können [46], floss die absolute Thrombozytenzahl in unsere Überlegungen mit ein.

### **Absolute Leukozytenzahl**

Die absolute Leukozytenzahl wurde als Marker für eine inapparent abgelaufene Infektion kurz vor der Blutspende (zusammen mit dem CRP) verwendet [15]. Ein solcher Infekt könnte zu falsch hohen Ferritin-Messwerten führen.

Zudem enthält ein Analysenblock mit dem Advia 120 – Hämatologie-Analyzer, der HYPO und CHr beinhaltet, immer auch eine Messung der Leukozyten-Zahl.

### **4.2.2.2. Transferrinsättigung**

Die Transferrin-Messung wurde im Zentrum für Labormedizin am Kantonsspital Aarau durchgeführt (<http://www.zflm.ch>). Dort ist die IBIS-Studie unter der Nummer 10093 registriert. Der Transport der tiefgefrorenen Serumproben fand auf Trockeneis statt. Die Analysen wurden in insgesamt 3 Batches durchgeführt.

Gewöhnlich sind erniedrigte Werte der Transferrinsättigung mit einem Eisenmangel assoziiert [15].

### **4.2.2.3. Ferritin**

Das Ferritin wurde im Screening-Labor von Blutspende Zürich mit COBAS INTEGRA Ferritin Gen. 2 Testkits [Roche Diagnostics GmbH, Mannheim Deutschland] gemessen. Hier wurde während der Studie ein Wechsel in der Analyse wie zu Beginn des Kapitels 4.2 beschrieben durchgeführt.

Bei einem Ferritin-Wert  $\leq 1$  ng/ml treten bei der Berechnung des Ferritin-Index durch die Logarithmierung des Ferritinwertes mathematisch bedingt Probleme auf, deshalb habe ich alle Ferritin-Werte, welche  $\leq 1.5$  ng/ml waren mit 1.5 ng/ml festgelegt.

Bei Abwesenheit einer Akute-Phase-Reaktion soll im Bereich von 15–200 µg/l Serumferritin je 1 µg/l repräsentativ für 8 mg gespeichertes Eisen sein [47-49].

### **4.2.2.4. CRP**

Das C-reaktive Protein wurde im Screening-Labor von Blutspende Zürich mit COBAS INTEGRA C-Reactive Protein (Latex) Testkits [COBAS INTEGRA 400, C-Reactive Protein (Latex), Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim] getestet. Hier wurde während der Studie ein Wechsel in der Analyse wie zu Beginn des Kapitels 4.2 beschrieben durchgeführt.

Alle CRP-Werte zu jedem Messzeitpunkt der IBIS-Studie waren unauffällig.

#### **4.2.2.5. Löslicher Transferrinrezeptor (sTfR-Konzentration):**

sTfR wurde im Screening-Labor von Blutspende Zürich mit COBAS INTEGRA 400, Tina-quant @ Soluble Transferrin Receptor [Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim] getestet, respektive auf solche Werte umgerechnet (s. Kapitel 4.2).

Ein erhöhter sTfR-Wert ist ein nützlicher Indikator für die Diagnose des Eisenmangels [43]. Seine Konzentration korreliert mit der totalen Masse des Gewebe-Rezeptors, welcher die Eisen-Aufnahme in die Zelle vermittelt, und ist folglich gesteigert bei Eisen-Mangel im Gewebe und verstärkter Produktion von roten Blutzellen, welche mit einer Hochregulation des Transferrin-Rezeptors einhergeht. Die sTfR-Konzentration wird von Akute-Phase-Reaktionen nicht beeinflusst [50].

Wichtig ist zu beachten, dass es 3 kommerziell erhältliche sTfR-Tests gibt, welche nicht standardisiert sind (unterschiedliche Referenzwerte!) [42]. Der von uns verwendete Test ist in Tabelle 3 ersichtlich.

#### **Hepcidin und Erythropoietin**

An der IBIS-Studienpopulation wurde die Serum-Konzentrationen von Hepcidin und Erythropoietin gemessen [Hepcidin: Hepcidin-S Test, Intrinsic LifeSciences LLC, La Jolla, California, USA; Erythropoietin: Quantikine IVD Erythropoietin ELISA, R&D Systems Inc, Minneapolis, USA]. Da diese Messungen nicht im ursprünglichen IBIS-Studienprotokoll vorgesehen waren, werden sie nicht in dieser Dissertation, sondern in ergänzenden Publikationen veröffentlicht. Eine Vorabpublikation erfolgte im Poster „Iron Balance in Repeat Blood Donors – The Role of Hepcidin“ [26]

**Das Zinkprotoporphyrin** haben wir mangels Ressourcen nicht gemessen, obwohl die Zinkprotoporphyrin-Konzentration den Gehalt an Funktionseisen widerspiegelt [15].

### **4.2.3. Errechnete Parameter im Rahmen der IBIS-Studie**

#### **Alter zum Zeitpunkt der Spende und Intervall seit der letzten Blutspende**

Das Intervall seit der letzten Spende entspricht dem Zeitabstand von zwei sich folgenden Blutspenden. Bei Erstspendern wurde der Wert bei der ersten IBIS-Spende gleich Null gesetzt.

#### **4.2.3.1. Ferritin-Index**

Der Ferritin-Index genannte Quotient aus sTfR und Ferritin ( $= \text{sTfR} / \log(\text{Ferritin})$ ) kann die eisen-unabhängige Volatilität der Ferritin-Messung ausgleichen und ist

darum ein gutes Mass für den Zustand der Eisenspeicher. Es wurde schon früher darauf hingewiesen, dass er eine kritische Belastung des Eisenstoffwechsels bei Blutspendern gut beschreiben könnte [51]. Bezüglich Erkennung des Eisenmangels als Anämie-Ursache bestehen gesicherte Erkenntnisse zum diagnostischen Wert des Ferritin-Index [43, 52].

Ein funktioneller Eisenmangel ist definiert als Ungleichgewicht zwischen dem Eisenbedarf des blutbildenden Knochenmarks und dem Eisennachschub, welcher nicht in einem genügenden Mass aufrecht erhalten ist, um eine normale Hämoglobinisierung der Erythrozyten zu gewährleisten. Dies führt zu einem reduzierten Gehalt an Hämoglobin sowohl in Retikulozyten (CHr) als auch in Erythrozyten. Thomas [43] verwendet als Indikatoren für einen funktionellen Eisenmangel ein CHr < 28pg und einen Anteil von hypochromen Erythrozyten (HYPO) > 5%.

Mit dieser Definition (CHr < 28pg) zeigt ein Ferritin-Index von > 3.8 (mit dem Roche sTfR-Test) einen funktionellen Eisenmangel mit einer Sensitivität von 71.4% und einer Spezifität von 95.5% an [43].

#### 4.2.3.2. Körpereisen

Dieser Parameter wurde von einer Gruppe um den Eisenforscher J. D. Cook [53] entwickelt mittels experimentell durchgeführten repetitiven Aderlässen bei gesunden Probanden. Es zeigte sich eine enge Korrelation zwischen dem Logarithmus der Konzentration des sTfR, dem Serum Ferritin – und dem absoluten Körpereisen.

Das Körpereisen berechnet sich wie folgt [38]:

$$\text{Körpereisen (mg/kg)} = - [\log(\text{sTfR/Serumferritin}) - 2.8229] / 0.1207$$

Bei der Berechnung des Körpereisens nach Cook, stiessen wir auf Divergenzen zwischen den nach Cook erwarteten und den von uns errechneten Eisenverlusten nach Blutspenden. Die Umrechnungsschritte von unseren Daten in mit Cooks [38] Resultaten kompatible Werten erfolgte wie in Kapitel 4.2 beschrieben.

#### 4.2.3.3. Masse des abgeführten Eisens

Die Masse des durch eine Vollblutspende abgeführten Eisens wurde individuell für jeden Spender berechnet:

$$\text{Volumen der Spende (l)} * \text{Hb venös (g/l)} * 3.49 = \text{mg abgeführtes Eisen}$$

#### 4.2.4. IBIS-Fragebogen

Der IBIS-Fragebogen [s. Appendix 1: IBIS-Fragebogen], welcher den IBIS-Teilnehmenden zusätzlich zum üblichen medizinischen Spender-Fragebogen [s. Appendix: 7.1. **Standard Fragebogen für Blutspender beim ZHBSD**] ausgeteilt wurde, evaluiert den **Spenderstatus** (Erstspender/Neuspender), den **Allgemeinzustand** (Müdigkeit / sportliche Leistungsfähigkeit) und die **Essgewohnheiten** (Vegetarismus als Anzahl Fleischportionen pro Woche; Nahrungssupplemente): Zusätzlich erfragt er bei Frauen eine kurze **Gynäkologische Anamnese** (Menstruation und Anzahl Geburten).

#### 4.2.5. Modelle bezüglich langfristiger Blutspende-Tauglichkeit

Für die Berechnung von Voraussagen bezüglich Verträglichkeit von Blutspenden über die Zeit und bezüglich der Veränderungen der Eisenhomöostase wurden gemäss der untenstehenden Tabelle vier Modelle vorbereitet.

**Tabelle 2: Vier mögliche Modelle für Voraussagen bezüglich Eisenhaushalt**

Analysen-Blöcke		MINIMAL-Variante (Modell1)	(Modell 2)	(Modell 3)	MAXIMAL-Variante (Modell 4)
Standard-Fragebogen	Alter (Jahre)				
	Geschlecht (w, m)				
Standard-Messung	Hb kapillär (g/l)				
Zusatz-Fragebogen	Fleisch-Portionen und Stunden Sport pro Woche				
Internes Labor	Ferritin und sTfR				
Hämatologie-Analyzer	Grosses Blutbild inclusive Retikulozyten-Indices				

**Weiss:** wird heute schon bei jeder Spende durchgeführt (Standard).

**Gelb:** Fragen, die in dem heutigen Fragebogen hinzugefügt werden könnten (sehr wenig Zusatz-Aufwand).

**Grün:** serologische Untersuchungen, die heute schon auf ärztliche Anforderung beim ZHBSD durchgeführt werden können, die aber nicht standardmässig durchgeführt werden.

**Blau:** Untersuchungen am Hämatologie-Analyzer Advia 120 im USZ (also extern und nicht Standard)

**Grau:** im jeweiligen Modell nicht berücksichtigt.

Im weiteren Verlauf der Arbeit wurden nur noch das MINIMAL- und MAXIMAL-Modell vollständig durchgerechnet. Wegen Redundanz mit Modell 4 wurden die Modelle 2 und 3 nur punktuell betrachtet.

#### 4.3. Spenderpopulation

Es wurden insgesamt 206 Spender (103 Männer und 103 Frauen) in die IBIS-Studie aufgenommen (s. a. Tabelle 4: Charakteristika der Studienpopulation).

Das erklärte Studienziel der maximal möglichen Spenden-Anzahl (4 pro Jahr) wurde von 40 Spendern und 24 Spenderinnen erreicht.

Für die Erhebungen der Spendereigenschaften (Alter bei erster Spende, Eisenstatus zu Studienbeginn etc.) bei der ersten Spende wurden alle 206 Spender einbezogen.

**Tabelle 3: Referenzwerte zur IBIS-Studie**

In dieser Tabelle sind die Referenz-Werte der wichtigsten in der IBIS-Studie verwendeten Parameter zusammengefasst.

Parameter	Analyse - Methode	Männer	Frauen	Bemerkungen
Hb kapillär (g/l)	HemoCue 201 <sup>+</sup>	135 - 185	125 - 165	Bei Über- oder Unterschreitung der Grenzwerte: 3 Messungen. Der Median gilt. Werte unterhalb des unteren Referenzwertes werden als Anämie betrachtet
Hb venös (g/dl)	Advia 120	13.4-17.0	11.7-15.3	alle Advia 120-Norm-Werte gemäss Angaben vom Hämatologie-Labor USZ
Hämatokrit (%)	Advia 120	40 - 50	35 - 46	
mikrozytäre Erythrozyten (%)	Advia 120	0 - 2.0	0 - 2.0	Abkürzung MIKRO
absolute Retikulozytenzahl (10 <sup>3</sup> /µl)	Advia 120	27 - 132	27 - 132	Abkürzung RETIAH
Leukozytenzahl (10 <sup>3</sup> /µl)	Advia 120	3.0 - 9.6	3.0 - 9.6	Abkürzung LC
C-reaktives Protein (mg/ml)	COBAS INTEGRA 400, C-Reactive Protein (Latex), Roche	< 5	< 5	Abkürzung CRP
Ferritin (ng/ml)	COBAS INTEGRA 400, Ferritin Gen.2	30 – 400	15 - 150	Frauen > 50 Jahre: Annäherung an den Referenzbereich für Männer [Beschrieb zu COBAS INTEGRA Ferritin Gen.2, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim Deutschland]
sTfR (mg/l)	COBAS INTEGRA 400, Tina-quant @ Soluble Transferrin Receptor	2.2 – 5.0	1.9 – 4.4	COBAS INTEGRA 400, Tina-quant @ Soluble Transferrin Receptor, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim Deutschland
Ferritin-Index	verwendete Tests: s. Ferritin und sTfR	< 3.8	< 3.8	[43]
Körpereisen (mg/kg)	verwendete Tests: s. Ferritin und sTfR	9.82 ± 2.82	5.5 ± 3.35 = 93% der ♀)	Negative Werte bezeichnen einen funktionellen Eisenmangel [38, 53]. 0 bedeutet leere Eisenspeicher. ‡ Die restlichen 7% der Frauen bildeten in [38] eine Subpopulation mit tieferen Werten: 3.87 +/- 3.23 mg/kg.

#### **4.3.1.1. Aufarbeitung des Datenmaterials**

Die IBIS-Studie wurde in den externen Laboren unter den Bezeichnungen „KHP 206“ (UniversitätsSpital Zürich, Klinik für Hämatologie) und „Studie 10093“ (Kantonsspital Aarau, Zentrum für Labormedizin) registriert. Die Zusammenführung aller Daten (Labor ZHBSD, KHP 206, Studie 10093 und Fragebogen-Informationen) geschah durch den Erstautor persönlich. Die Informationen wurden mit Microsoft Excel [MS Office XP für Windows] codiert und aufgearbeitet.

### **4.4. Statistische Methoden**

Die Daten wurden im Excel [Windows] codiert und die Auswertung der Studiendaten wurde mit SPSS Version 16.0 und 19.0 für Windows [© SPSS Inc. 1989 - 2007] durchgeführt.

Die Ergebnisse der Signifikanztests mit einem p-Wert kleiner als 0.05 werden als statistisch signifikant beurteilt. Bei p-Werten zwischen 0.05 und 0.10 wird eine „Tendenz“ angenommen.

#### **4.4.1. Deskriptive Statistik und gebräuchliche Standard-Signifikanztests**

Neben der deskriptiven Statistik zur Beschreibung von Mittelwert, Standardabweichung, Median und IQR wurden auch relative Häufigkeiten ermittelt.

Um die Assoziation zwischen einer diskreten und einer stetigen Variable zu analysieren, wurde der Mann-Whitney-Test angewandt. Die Assoziation zwischen zwei stetigen Variablen wurde mit der nichtparametrischen Spearman-Korrelation überprüft. Für den Vergleich der Messungen zu zwei verschiedenen Zeitpunkten wurde der gepaarte T-Test eingesetzt.

#### **4.4.2. Logistische Regression**

Univariate (unadjusted) logistische Regression wurde ergänzt mit der Odds Ratio und 95% Vertrauensintervall berechnet. Vier verschiedene multiple logistische Regressionen wurden entwickelt, um die Abhängigkeiten der untersuchten Wahrscheinlichkeit einer 3. oder 4. Spende von verschiedenen erklärenden Variablen zu erklären.

Dazu wurde sowohl das Einschlussmodell und die Rückwärtssuche mit der Likelihood Ratio Option benutzt. Die multiplen Modelle samt den adjusted Odds Ratios und den zugehörigen 95% Vertrauensintervall für Odds Ratios wurden angegeben.



Um die Güte der verschiedenen Modelle zu klären, wurde eine ROC-Analyse (Receiver Operator Curve-Analyse) durchgeführt. Dabei wurde die AUC (area under the curve) und 95% Vertrauensintervall für AUC berechnet.

#### 4.4.2.1. Geschätzte Wahrscheinlichkeit des Erreichens der maximal möglichen Spendenzahl

Die Formel zur Errechnung der geschätzten Wahrscheinlichkeit des Erreichens der maximal möglichen Spendenzahl (4 Spenden pro Jahr) wird am folgenden Beispiel erklärt:

In der logistischen Regression werden für die binäre Zielvariable „Erreichen von 4 Spenden/Jahr“ (Sp4problemlos) in Abhängigkeit von zwei erklärenden Variablen Alter und Geschlecht, die Regressionsparameter ( $\hat{\alpha}$ ,  $\hat{\beta}_{Alter}$ ,  $\hat{\beta}_{Geschlecht}$ ) geschätzt.

Dann wird für eine Person mit einem konkreten Alter und einem konkreten Geschlecht die Wahrscheinlichkeit des Erreichens der maximalen Anzahl Spenden gemäss der folgenden Formel 1 berechnet:

##### Formel 1: Erreichen von 4 Spenden

$$P[Sp4problemlos = 1 | Alter, Geschlecht] = \frac{\exp(\hat{\alpha} + \hat{\beta}_{Alter} * Alter + \hat{\beta}_{Geschlecht} * Geschlecht)}{1 + \exp(\hat{\alpha} + \hat{\beta}_{Alter} * Alter + \hat{\beta}_{Geschlecht} * Geschlecht)}$$

Die Formel 1 beschreibt exemplarisch den Rechenmodus mit dem vorhandene Messwerte (Alter, Geschlecht und auch weitere) eingesetzt werden können, um anhand von Schätzwerten (mit ^ gekennzeichnet) die Wahrscheinlichkeit der Rückkehr des Spenders für 4 Spenden zu berechnen. Diese geschätzte Wahrscheinlichkeit kann wie ein Score analog zu Flegel [54] benutzt werden.

Die Formel 1 kann in gleicher Weise beliebig erweitert werden wie Tabelle 7 zeigt. Die mittlere Wahrscheinlichkeit des problemlosen Erreichens der 4. Spende wird gemäss Formel 1 berechnet, wo die Koeffizienten für Alter und Geschlecht gleich Null gesetzt werden.

Für das minimale Modell (MINIMALE Variante, alle), das maximale Modell (MAXIMALE Variante, alle) und das maximale Modell nur für Frauen (MAXIMALE Variante, Frauen) wurden die Wahrscheinlichkeiten analog gerechnet.

Dazu wurde eine Tabellenkalkulation mit Excel [MS Office XP für Windows] ausprogrammiert, die später in der Praxis angewendet werden kann.

Entsprechende Beispiele finden sich in Tabelle 7 im Resultate-Teil.

#### 4.4.3. Vorgehen bei Fragestellung „Anämie“ und „Ferritin < 15ng/ml“

Die Überlebensanalyse wurde angewandt, um die Assoziation der verschiedenen erklärenden Variablen mit dem Überleben ohne Anämie (bzw. Ferritin über 15ng/ml) zu beschreiben.

Die Beobachtungen sind *unzensiert* (=1, *Ereignis von Interesse wurde beobachtet*), wenn ein Anämiefall zu einem gewissen Zeitpunkt festgestellt wurde. Die Beobachtungen sind *zensiert* (= 0, *Ereignis von Interesse nie beobachtet solange Proband in Studie*), wenn ein Proband ohne je eine Anämie zu entwickeln aus der Studie ausgeschieden ist.

Für diskrete erklärende Variablen (z.B. Geschlecht, Verhütung) wurde die Kaplan-Meier-Analyse samt dem log-Rank-Test durchgeführt.

Der Einfluss der stetigen Einflussgrößen auf das Überleben ohne Anämie wurde mittels der Cox- Regression mit Hazard-Ratio und 95%-Vertrauens-Intervall ermittelt. Univariate (unadjusted) Cox-Regressionen für alle möglichen Variablen zum Zeitpunkt der ersten Visite ergänzt mit Hazard-Ratio (HR) und 95% Vertrauensintervall wurden berechnet.

Zwei separate Cox-Regressionen (1x beide Geschlechter, 1x nur Frauen) wurden modellhaft berechnet. Wir benutzten dazu sowohl das Einschlussmodell und die Rückwärtssuche mit der Likelihood Ratio Option.

#### 4.4.4. Errechnung der Perzentilen und neue Normen

Für die Errechnung eines Medians (50. Perzentils) werden die Werte in der Stichprobe der Grösse nach geordnet. Der Median ist der Wert, unter dem die Hälfte (also 50%) der geordneten Beobachtungen in der Stichprobe zu liegen kommt und die andere Hälfte der Beobachtungen grösser als dieser Wert ist. Der 5. Perzentil ist der Wert, unter dem 5% der geordneten Beobachtungen in der Stichprobe zu liegen kommt und die anderen 95% der Beobachtungen grösser als dieser Wert ist. Die IBIS-Erhebung eignet sich für die Erstellung von Normen, da man für beide Geschlechter mindestens 100 Probanden rekrutiert hat. Die Perzentilen beschreiben auf eine nichtparametrische Art und Weise die Veränderungen in den Niveaus der Messwerte zwischen verschiedenen Spenden.

## 5. Resultate

**Die Beschriftung der Resultate in den Tabellen geschieht jeweils nach den folgenden Regeln:**

Bei der ersten Spende ist der untersuchte Wert allein angegeben (z.B. Ferritin), bei der 2., 3. und 4. Spende ist jeweils V2, V3 oder V4 vorangestellt.

V4Ferritin entspricht somit der Ferritin-Messung vor der 4. Spende.

### 5.1. Deskriptive Statistiken und gebräuchliche Standard-Signifikanztests

**Tabelle 4: Charakteristika der Studienpopulation**

Parameter	TOTAL	Männer	Frauen
Anzahl Erstspender §)	137/206 (67%)	61/103 (59%)	76/103 (74%)
Anzahl Neuspender §)	69/206 (33%)	42/103 (41%)	27/103 (26%)
Alter bei 1. Spende	32.2 (11.6) <sup>‡</sup>	34.6 (12.7) <sup>‡</sup>	29.9 (9.9) <sup>‡</sup>

<sup>‡</sup> Mittelwert (Standarddeviation)

§) Erstspender haben noch nie Blut gespendet, Neuspender seit mindestens 2 Jahren nicht.

Der Anteil von Erstspendern ist bei Frauen (74%) deutlich höher als bei Männern (59%) ( $p=0.0384$ ).

Die Studienpopulation der IBIS-Studie [s. Tabelle 4] bestand somit aus 206 Spendern (103 Frauen und 103 Männer), die zum ersten Mal beim ZHBSD Blut spendeten. Sie sollten im Beobachtungsjahr drei bis vier Vollblutspenden gemäss Studienprotokoll tätigen. - 55 Spender und 45 Spenderinnen erreichten dieses Ziel, es spendeten also insgesamt 100 Personen drei oder mehr Mal.

40 Spender und 24 Spenderinnen erreichten das Ziel der maximal in einem Jahr erlaubten 4 Spenden. Es wurden Spenden innerhalb von maximal 13 Monaten akzeptiert.

Das Durchschnittsalter bei Studienbeginn betrug 32.2 Jahre (SD 11.6 Jahre).

Der durchschnittliche Blutspender in der IBIS-Studie ist 81 kg schwer (SD 11kg), die durchschnittliche Blutspenderin wiegt 64 kg (SD 8kg). Im Schnitt leisteten sie 3.5 h Sport pro Woche (Frauen 3.3 h/Woche, Männer 3.72 h/Woche).

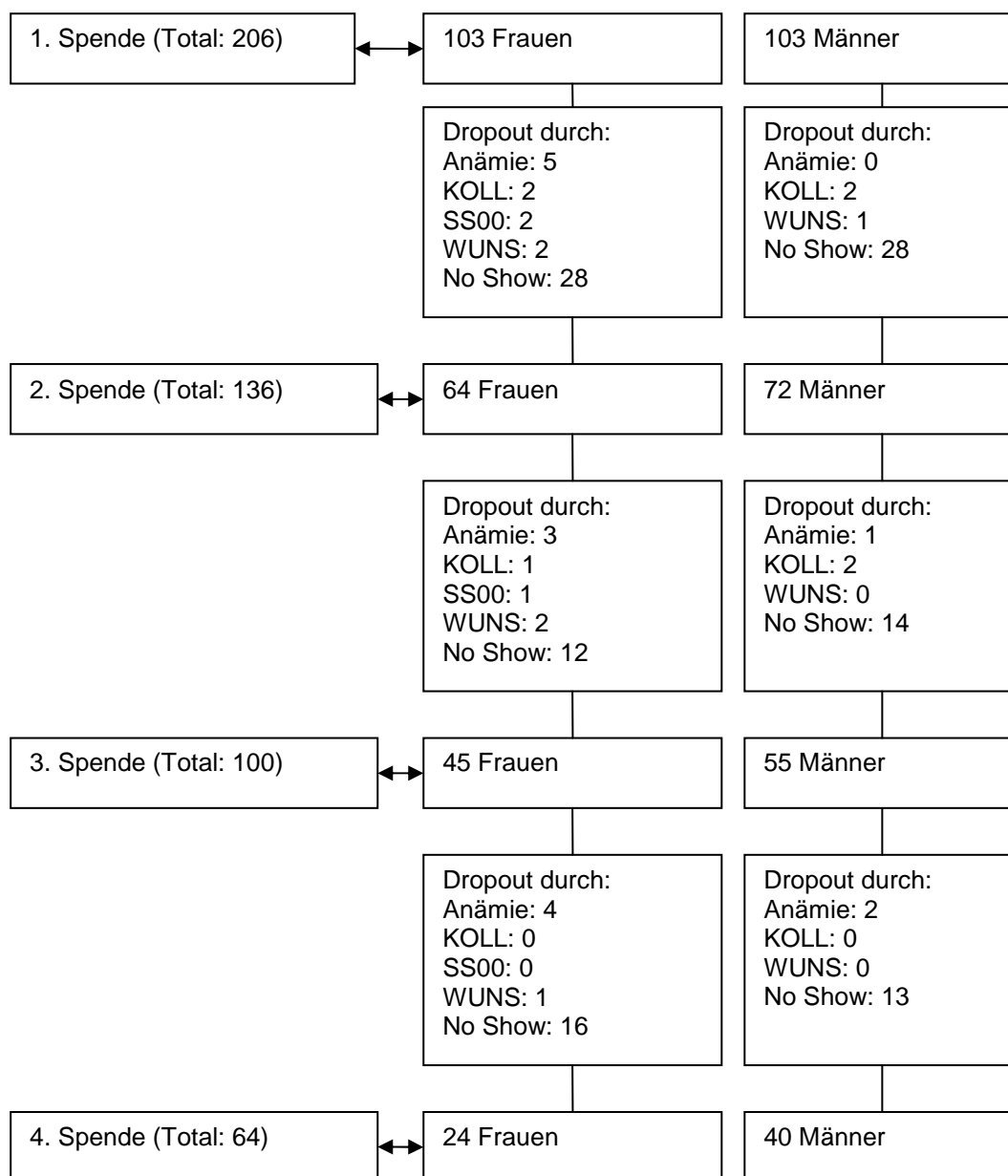
17 der 103 Frauen hatten 1 bis 7 Kinder, die restlichen 86 Probandinnen waren kinderlos.

Unter den Studienteilnehmern waren 4 Vegetarier und 11 Vegetarierinnen.

Frauen brauchen für 3 und für 4 Spenden länger als Männer, haben aber trotzdem häufiger Probleme mit der Eisen-Homöostase:

- Bis zum Erreichen von 3 Spenden lassen die Frauen mehr Zeit verstreichen (im Mittel 8.04 Monate) als die Männer (7.32 Monate,  $p = 0.030$ ). Bis zum Erreichen von 4 Spenden dauert es bei Frauen 10.64 Monate, bei Männern 9.99 Monate ( $p = 0.068$ ) [Mann-Whitney-Test]. Dabei ist wahrscheinlich die sich von dritter zu vierter Spende verkleinernde Studienpopulation entscheidend, dass dieser Unterschied nicht als signifikant erscheint (Abnahme der Frauen-Population von 45 auf 24, also fast eine Halbierung der Teilnehmerinnen).

Die Frauen entwickeln schneller und häufiger eine Anämie oder ein Ferritin  $< 15\text{ng/ml}$  als Männer, obwohl sie aufgrund der oben stehenden Beobachtung mehr Zeit zur Regeneration und somit zur Retablierung der Eisenreserven in Anspruch nehmen. Zudem ist der Anteil von Erstspendern bei Frauen (74%) deutlich höher als bei Männern (59%) ( $p=0.0384$ ) [siehe Tabelle 4: Charakteristika der Studienpopulation] was wiederum bedeutet, dass Frauen weniger Vorspenden hatten, bevor sie im ZHBSD Blut zu spenden begannen.

**Abbildung 2: Aufschlüsselung der Gründe zur Studienbeendigung (n = 206)**

KOLL: Spende schlecht vertragen / Kollaps

SS00: Eintritt einer Schwangerschaft (= Rückweisung bis 12 Monate nach Geburt)

WUNS: Studie auf Wunsch des Spenders abgebrochen (z.B. aus Angst vor Eisenmangel, protrahierter Abgeschlagenheit nach Spende u.ä.)

No Show: nicht mehr zur Spende erschienen. Der Grund dafür ist unbekannt

Insgesamt wurden von den obigen 206 Blutspendern 504 Spenden geleistet von denen neun von zehn (89.9%) problemlos verliefen.

**Tabelle 5: wichtige Eisen-Laborparameter im Verlauf**

Parameter	Ge- schlecht	Anzahl Messungen 1. Spende	1. Spende	Anzahl Messungen 2. Spende	2. Spende	Anzahl Messungen 3. Spende	3. Spende	Anzahl Messungen 4. Spende	4. Spende
Hb venös (g/dl)	m	100	15.3 (0.8)	70	15.1 (0.7)	55	15.0 (0.8)	40	15.0 (1.1)
	w	102	13.5 (0.7)	64	13.2 (0.8)	45	13.0 (0.8)	24	12.8 (0.8)
Hb kapillär (g/l)	m	103	157.9 (9.7)	72	156.5 (10.7)	55	153.4 (11.2)	40	156.0 (13.2)
	w	103	139.6 (7.9)	64	136.3 (8.9)	45	135.8 (9.4)	24	133.4 (11.6)
Ferritin (ng/ml) #)	m	101	98.0 (87.5) / *79.6 (58.7)	72	61.6 (41.0) / *50.3 (43.4)	55	51.6 (38.7) / *42.0 (37.2)	40	44.0 (34.1) / *36.6 (37.1)
	w	102	30.0 (27.9) / *22.6 (24.6)	64	17.2 (15.7) / *12.7 (18.9)	45	14.0 (11.1) / *12.0 (13.0)	24	14.1 (10.5) / *12.1 (13.3)
Körpereisen (mg/kg)	m	101	9.00 (2.53) / *8.94 (3.55)	72	7.21 (2.86) / *7.01 (3.42)	55	6.32 (2.77) / *6.21 (4.03)	40	5.51 (3.46) / *5.39 (4.66)
	w	102	4.36 (3.20) / *4.49 (4.74)	64	1.40 (4.25) / *1.94 (5.71)	45	0.95 (3.71) / *1.44 (5.29)	24	1.31 (3.73) / *1.55 (5.32)
Ferritin-Index	m	101	1.47 (0.45) / *1.40 (0.61)	72	1.78 (0.81) / *1.68 (0.73)	55	1.92 (0.66) / *1.77 (0.84)	40	2.28 (1.67) / *1.93 (1.14)
	w	102	2.26 (1.04) / *2.05 (1.30)	64	5.87 (10.36) / *2.80 (2.69)	45	4.85 (5.36) / *3.15 (3.92)	24	4.41 (5.05) / *3.05 (2.97)

Mittelwert (SD); \* Median (IQR)

#) Die grosse Differenz zwischen Median und Mittelwert beim Ferritin der ersten Spende erklärt sich hauptsächlich durch einen einzelnen Spender mit einem Ferritin-Wert von 749ng/ml. Ihm wurde dieser Wert, baldmöglichst nach Bekanntwerden, zu Händen des Hausarztes mitgeteilt. Er wurde anschliessend aus der Studie ausgeschlossen, weil er mit einem so hohen Ferritin-Wert nicht mehr als gesunder Blutspender gelten konnte.

Das C-reaktive Protein (CRP) war bei allen Spenden von allen Spendern und Spenderinnen im Referenzbereich. Somit ist eine falsch hohe Messung des Ferritin aufgrund einer unerkannten Akute-Phase-Reaktion ausgeschlossen.

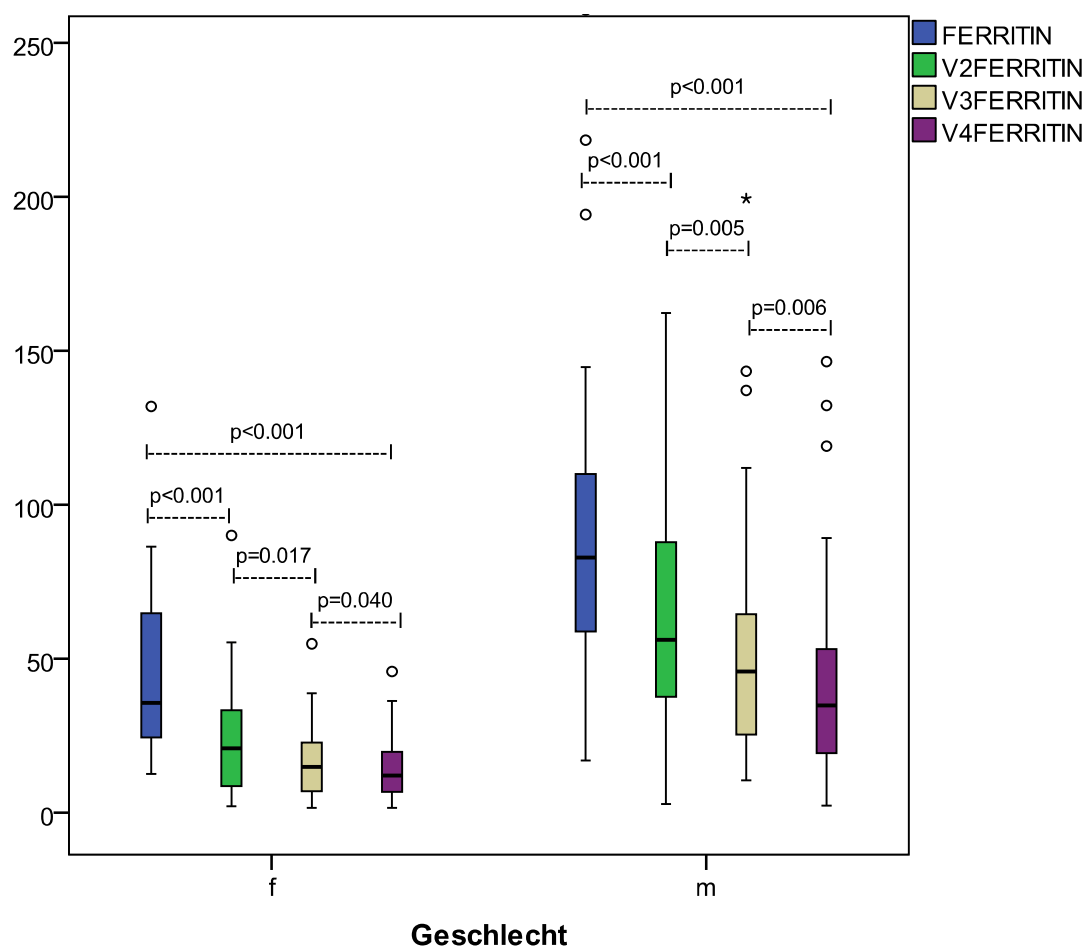
### 5.1.1. Graphischer Verlauf einzelner für den Eisenhaushalt wesentlicher Parameter von Spendern, welche 4 Spenden erreicht haben

24 Frauen und 40 Männer erreichten 4 Spenden in einem Jahr.

Die in diesem Kapitel 5.1.1 enthaltenen Tabellen stellen die Verläufe von verschiedenen Laborwerten von Spenderinnen und Spendern dar, die 4 Spenden pro Jahr erreicht haben. Dadurch wird ein selection bias eingeführt durch Wegfallen von Spendern, die aus anderen als hämatologischen Gründen nicht zur wiederholten Spende erschienen wie in der Übersichtsgraphik (Abbildung 2) zu ersehen ist.

#### Verlauf der Ferritin-Werte im Serum

Abbildung 3: Verlauf Ferritin



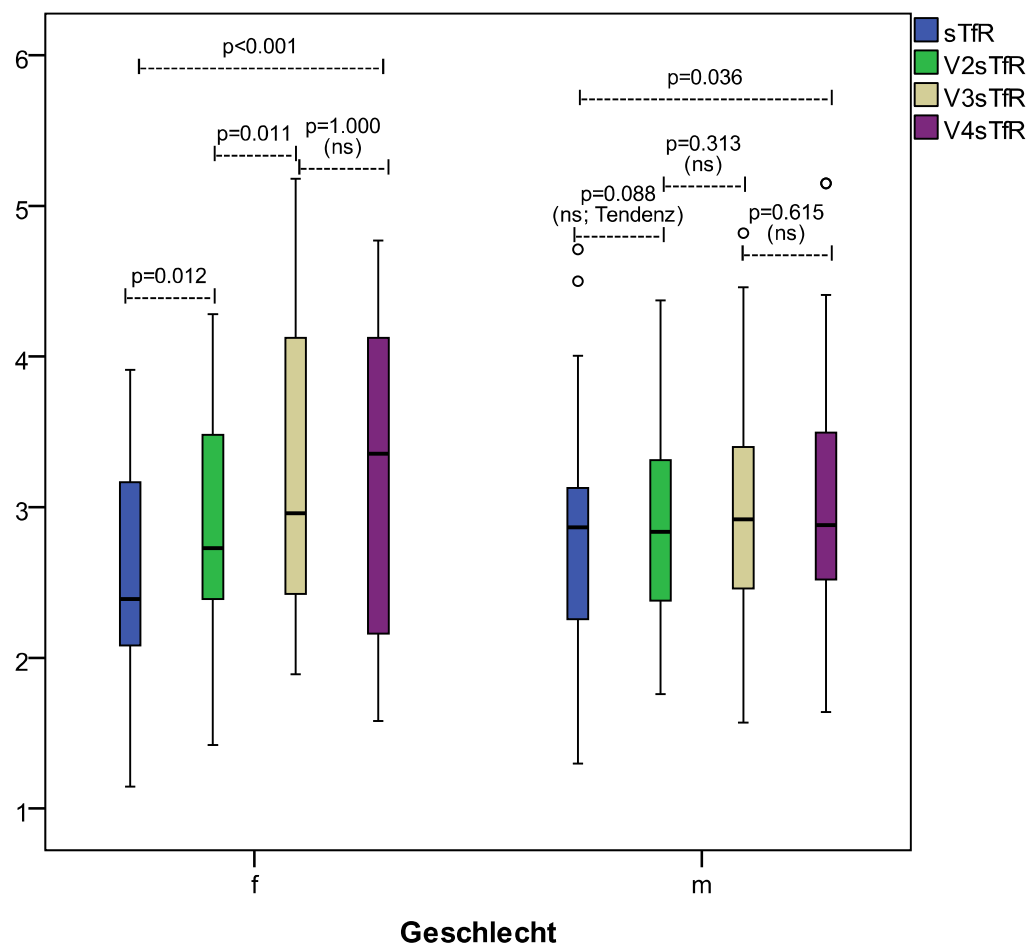
Sowohl bei den Frauen, als auch bei den Männern sind alle Abfälle des Ferritin-Wertes von einer Spende zur nächsten signifikant.

Der Vergleich der Ferritin-Werte zwischen Männern und Frauen anlässlich der gleichen Studienspende zeigt durchwegs signifikant tiefere Ferritin-Werte bei den Spenderinnen verglichen mit den Ferritin-Werten der Spender.

Ferritin	
V1 m – V1 f	$p < 0.001$
V2 m – V2 f	$p < 0.001$
V3 m – V3 f	$p < 0.001$
V4 m – V4 f	$p < 0.001$

## Verlauf sTfR

Abbildung 4: Verlauf sTfR



Nur bei den Frauen sind die Anstiege des sTfR zwischen den Spenden zu Beginn der Studie signifikant. Über die ganze Studiendauer ist der Anstieg des sTfR sowohl bei Frauen und Männern signifikant.

Der Vergleich der sTfR-Werte zwischen Spendern und Spenderinnen anlässlich der gleichen Studienspende ergibt keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen.

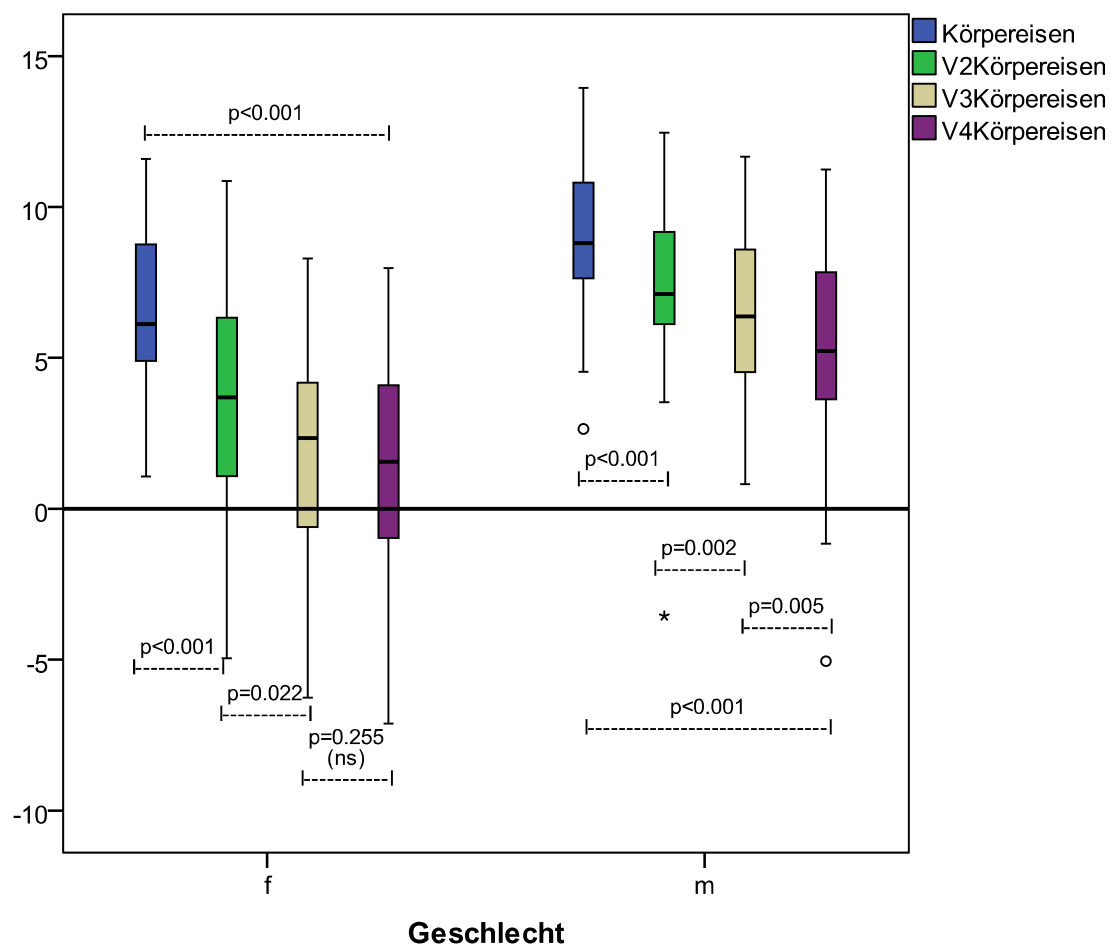
sTfR	
V1 m – V1 f	$p = 0.259$ (ns)
V2 m – V2 f	$p = 0.849$ (ns)
V3 m – V3 f	$p = 0.262$ (ns)
V4 m – V4 f	$p = 0.366$ (ns)



## Verlauf Körper-eisen

Körper-eisen berechnet sich aus Ferritin und sTfR (siehe: Kapitel 4.2.3)

Abbildung 5: Verlauf Körper-eisen



Die Abnahme des Körper-eisens von einer Spende zur nächsten ist bei Männern und Frauen signifikant, mit Ausnahme zwischen Spende 3 zu Spende 4 bei den Frauen. Über die ganze Studiendauer betrachtet ist diese Beobachtung für beide Geschlechter statistisch hoch signifikant.

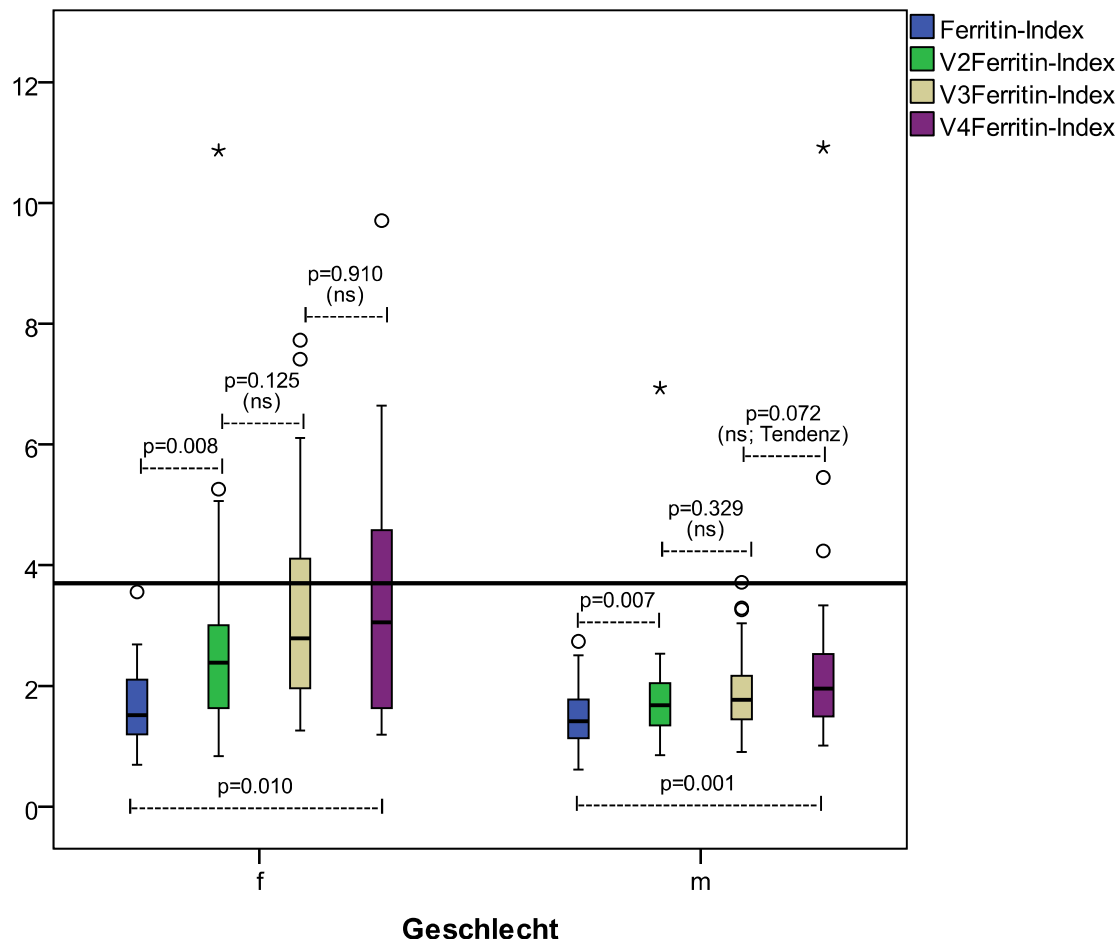
Der Vergleich des Körper-eisens zwischen Männern und Frauen anlässlich der gleichen Studienspende ist stets und signifikant tiefer bei Spenderinnen als bei Spendern.

Körper-eisen	
V1 m – V1 f	$p < 0.001$
V2 m – V2 f	$p < 0.001$
V3 m – V3 f	$p < 0.001$
V4 m – V4 f	$p < 0.001$

## Verlauf Ferritin-Index

Ferritin-Index berechnet sich wie Körpereisen auch aus Ferritin und sTfR (siehe Kapitel 4.2.3)

Abbildung 6: Verlauf Ferritin-Index



Der waagrechte Strich markiert einen Ferritin-Index von 3.7: entsprechend dem theoretischem Scheitelpunkt in Vorpublikationen [43, 51, 55]

Der Anstieg des Ferritin-Index ist bei Männern und Frauen über die ganze Studiendauer betrachtet signifikant, jedoch nicht in allen Fällen von einer Spende zur nächsten.

Beim Ferritin-Index zeigt sich im Vergleich von jeweils derselben Spende zwischen Frau und Mann bei den Spenden 2 und 3 ein signifikanter Unterschied.

Ferritin-Index	
V1 m – V1 f	p = 0.185 (ns)
V2 m – V2 f	p = 0.030
V3 m – V3 f	p = 0.014
V4 m – V4 f	p = 0.060 (ns; Tendenz)

### Vier Voraussage-Modelle mit unterschiedlichem Aufwand möglich

Die vier Voraussage-Modelle ergaben sich quasi als Status quo mit Ergänzung des Fragebogens (MINIMAL-Modell). Im weitem bestehen die beiden Laborblöcke (serologische Eisenparameter und Hämatologie-Analyzer). Daraus leiten sich logischerweise 3 Modelle ab: MINIMAL-Modell plus serologischer Laborblock; MINIMAL-Modell plus Hämatologie-Analyzer-Block und MINIMAL-Modell plus beide Labor-Blöcke. Wobei das letzte Modell MAXIMAL-Modell getauft wurde.

Das MINIMAL-Modell verursacht am wenigsten Aufwand und Kosten, das MAXIMAL-Modell am meisten. Die Genauigkeit der Voraussagen ist umso grösser, je aufwändiger das Modell ist. Es bleibt aber noch zu berechnen und festzulegen, wie viele Kosten für eine bestimmte Voraussage-Qualität als adäquat und sinnvoll angesehen werden.

## 5.2. Logistische Regression: Erreichen von 3 oder 4 Spenden innerhalb eines Jahres

Gemäss Studienprotokoll war es das Ziel der IBIS-Studie, alle Teilnehmer möglichst zu motivieren, 4 Spenden im Jahr zu leisten. Um das Ziel realistischer zu gestalten, wurde es auf das Erreichen von 3 oder 4 Spenden in einem Jahr festgesetzt. Dabei ist zu bedenken, dass Mehrfachspender im Durchschnitt rund 2 Spenden pro Jahr leisten [56].

### 5.2.1. Voraussage-Wahrscheinlichkeit für Wiederkehr zur Spende für drei Spenden im Jahr (Sp3problemlos)

	MINIMAL				MAXIMAL			
	AUC = 0.664; 95%CI (0.587, 0.741)				AUC = 0.696; 95%CI (0.623, 0.770)			
Variable	Beta	OR	95% CI (OR)	p-Wert	Beta	OR	95% CI (OR)	p-Wert
Alter (Jahre)	0.045	1.046	1.018, 1.074	0.001	0.035	1.035	1.008, 1.064	0.012
Geschlecht (w=0, m=1)	0.704	2.022	1.115, 3.666	0.020	ns	ns	ns	ns
Ferritin-Index †)					-0.721	0.486	0.305, 0.775	0.002
RETIAH (10hoch3/µl)					0.013	1.013	0.999, 1.029	0.076

†) berechnet aus Ferritin und sTfR!

Erklärung zu den Werten:

(**positives Beta**: dieser Wert unterstützt das Erreichen des Zieles (= 3 Spenden im Jahr)

(**negatives Beta**: dieser Wert verhindert das Erreichen des Zieles (= 3 Spenden im Jahr)

Je grösser der Wert von Beta, umso stärker der Einfluss des Parameters.

(Interpretation:  $p < 0.05$ : statistisch signifikant;  $0.05 < p < 0.10$ : Tendenz;  $p > 0.10$  nicht signifikant (ns))

In der MINIMAL - Variante sprechen höheres Alter und männliches Geschlecht dafür, dass drei Spenden pro Jahr geleistet werden können. In der MAXIMAL - Variante spricht höheres Alter und ein niedriger Ferritin-Index für das Erreichen von drei Spenden pro Jahr.

Ein höherer absoluter Retikulozytenwert (RETIAH) hat tendentiell ( $p = 0.076$ ) einen positiven Einfluss auf das Erreichen von 3 Spenden. Die dargestellten Resultate umfassen die Variablen, die zusammengekommen die beste Voraussagekraft (AUC) haben mit einer Auswahl der möglichen Parameter aus dem MAXIMAL-Modell.

### 5.2.2. Voraussage-Wahrscheinlichkeit für Wiederkehr zur Spende für vier Spenden im Jahr (Sp4problemlos)

In der Population der 64 Spender, welche 4 Spenden pro Jahr gespendet haben, liessen sich Parameter abgrenzen, die prädiktiv sind für das Erreichen dieses Studienziels. Klar signifikante Werte zeigten in der multiplen logistischen Regression nur Körpereisen ( $p = 0.010$ ) und das Alter des Spenders ( $p = 0.019$ ) und sind damit positiv prädiktiv für das Erreichen einer hohen Spendenanzahl. Fleischkonsum und Anzahl Leukozyten vor der Blutspende sind knapp signifikant ( $p < 0.05$ ), wobei der Fleischkonsum positiv prädiktiv und ein hoher Leukozytenwert negativ prädiktiv ist für die maximal mögliche Anzahl Blutspenden.

**Tabelle 6: Voraussage-Wahrscheinlichkeit für Wiederkehr zur Spende für vier Spenden im Jahr**

	MINIMAL AUC = 0.730; 95%CI (0.65, 0.81)				MAXIMAL AUC = 0.751; 95%CI (0.67, 0.83)			
Variable	Beta	OR	95% CI (OR)	p-Wert	Beta	OR	95% CI (OR)	p-Wert
Alter (Jahre)	0.048	1.049	1.019, 1.080	0.001	0.037	1.037	1.006, 1.069	0.019
Geschlecht (w=0, m=1)	0.756	2.129	1.016, 4.463	0.045	ns	ns	ns	ns
Fleisch-Konsum (Portionen pro Woche)	0.189	1.208	1.034, 1.410	0.017	0.162	1.176	1.001, 1.382	0.049
Körpereisen (mg/kg) <sup>§</sup>					0.153	1.165	1.038, 1.308	0.010
Leukozyten-Zahl (10hoch3/ $\mu$ l)					-0.252	0.778	0.613, 0.987	0.039

<sup>§</sup> berechnet aus Ferritin und sTfR!

(**positives Beta**: dieser Wert unterstützt das Erreichen des Zieles (= 4 Spenden im Jahr)

(**negatives Beta**: dieser Wert verhindert das Erreichen des Zieles (= 4 Spenden im Jahr)

Je grösser der Wert von Beta, umso stärker der Einfluss des Parameters.

(Interpretation:  $p < 0.05$ : statistisch signifikant;  $0.05 < p < 0.10$ : Tendenz;  $p > 0.10$  nicht signifikant (ns))

Werden 4 Spenden beobachtet (MAXIMAL-Version: AUC = 0.751), ist die Voraussagekraft der Parameter deutlich besser als bei Einbezug von nur 3 Spenden in die Berechnung (MAXIMAL-Version: AUC = 0.696).

### **5.2.3. Bemerkung zur Voraussagekraft von Ferritin**

Wird bei der Wiederkehr zur Spende von 4 Spenden in Modell 2 oder 4 das Körpereisen mit Ferritin ersetzt und eine „Rückwärts-Suche (Rückwärts Schrittweiser Likelihood-Quotient)“ gestartet, „fällt“ das Ferritin mit einem nicht-signifikanten p-Wert ( $p = 0.734$ ) „heraus“. Ferritin und sTfR zusammen haben (in Form der kalkulierten Grössen Ferritin-Index und Körpereisen) eindeutig eine bessere Aussagekraft als Ferritin alleine.

### **5.2.4. Voraussagen bezüglich Ferritin-Abfall < 15ng/ml und Anämie**

Auch zur Berechnung dieser Wahrscheinlichkeiten haben wir das Modell mit minimalem Arbeitsaufwand (MINIMAL) und das Modell mit maximalem Arbeitsaufwand (MAXIMAL), also mit dem maximalen Einschluss von Parametern zur Berechnung herangezogen.

### 5.2.5. Voraussage für Wiederkehr für 4 Spenden in 1 Jahr

Tabelle 7: exemplarische Voraussagen für Wiederkehr zu 4 Spenden / Jahr für konkrete Spender

Probanden- Nummer	Konstante	Alter	Geschlecht <sup>§</sup>	Fleischkonsum	Stunden Sport pro Woche	Körpereisen	Hbkapillär	LC	RETIAH	Whskeit für 4Sp- problemlos	In Prozenten
Berechnungs- Grundlage	-1.322	0.035	0.568	0.153	0.003	0.111	-0.009	-0.267	0.006		
<b>Mittlere Whs*</b>	<b>-1.322</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0.21048574</b>	<b>21%</b>
1020459		18.67	0	3	9	4.51	137	8.08	74	0.06733914	6.5%
1001001		30.5	0	5	2	7.09	150	10.09	40	0.07582033	7.5%
1020704		36.93	0	0	2	-0.17	132	5.41	55	0.08748078	8.5%
1111001		34	1	7	3	5.66	157	5.65	66	0.4058158	40.5%
1020751		28.48	1	3	0	8.19	156	5.79	47	0.25787552	25.5%
1022095		31.15	1	2.5	4	13.91	159	7.74	86	0.33030188	33.0%

<sup>§</sup> Geschlecht als (0 oder 1)

\* **Mittlere Whs** = mittlere Wahrscheinlichkeit 4 Spenden pro Jahr zu leisten (alle Faktoren ausser die Konstante werden in der Formel gleich null gesetzt).

Nach dem in „Material und Methoden“ beschriebenen Prinzip wurden konkrete Voraussagen für das Erreichen von 4 Spenden im Jahr für die exemplarisch dargestellten Spender berechnet.

#### Die Formel lautet:

$$e^{\text{hoch}} (\text{Konstante} + \text{Regressionskoeffizient } \beta \text{ für Alter} * \text{Alter} + \text{Regressionskoeffizient } \beta \text{ für Geschlecht} * \text{Geschlecht}^{\text{§}} \text{ als (0 oder 1)} + \text{Regressionskoeffizient } \beta \text{ für Fleischkonsum} * \text{Fleischkonsum} + \text{Regressionskoeffizient } \beta \text{ für Sport} * \text{Sport} + \text{Regressionskoeffizient } \beta \text{ für Körpereisen} * \text{Körpereisen} + \text{Regressionskoeffizient } \beta \text{ für Hb kapillär} * \text{Hb kapillär} + \text{Regressionskoeffizient } \beta \text{ für Leukozyten} * \text{Leukozytenzahl} + \text{Regressionskoeffizient } \beta \text{ für Retikulozytenzahl} * \text{Retikulozytenzahl}) / (1 + e^{\text{hoch}} (\text{Konstante} + \text{Regressionskoeffizient } \beta \text{ für Alter} * \text{Alter} + \text{Regressionskoeffizient } \beta \text{ für Geschlecht} * \text{Geschlecht}^{\text{§}} \text{ als (0 oder 1)} + \text{Regressionskoeffizient } \beta \text{ für Fleischkonsum} * \text{Fleischkonsum} + \text{Regressionskoeffizient } \beta \text{ für Sport} * \text{Sport} + \text{Regressionskoeffizient } \beta \text{ für Körpereisen} * \text{Körpereisen} + \text{Regressionskoeffizient } \beta \text{ für Hb kapillär} * \text{Hb kapillär} + \text{Regressionskoeffizient } \beta \text{ für Leukozyten} * \text{Leukozytenzahl} + \text{Regressionskoeffizient } \beta \text{ für Retikulozytenzahl} * \text{Retikulozytenzahl}))$$

#### Als konkretes Beispiel Spenderin Nr. 1020459:

$$= \text{EXP}(-1.322 + 0.035 * 18.67 + 0.568 * 0 + 0.153 * 3 + 0.003 * 9 + 0.111 * 4.51 - 0.009 * 137 - 0.267 * 8.08 + 0.006 * 74) / (1 + \text{EXP}(-1.322 + 0.035 * 18.67 + 0.568 * 0 + 0.153 * 3 + 0.003 * 9 + 0.111 * 4.51 - 0.009 * 137 - 0.267 * 8.08 + 0.006 * 74)) = 0.06733914$$
, also 6.5% Wiederkehr-Wahrscheinlichkeit zu 4 Spenden pro Jahr

Die mittlere Wahrscheinlichkeit, dass ein Spender (egal welchen Geschlechts) zu 4 Spenden im Jahr erscheint, beträgt 21.0% in der IBIS-Population.

Bei Männern ist die Wahrscheinlichkeit 4 Spenden im Jahr zu leisten klar höher (in den Beispielen oben 25.5 bis 40.5%) bei den Frauen tiefer (obige Beispiele 6.5 bis 8.5%).

Die hier dargestellte Berechnung kann nach dem Schema, welches in Methodik vorgestellt wird, beliebig verfeinert werden durch Einbezug weiterer Parameter.

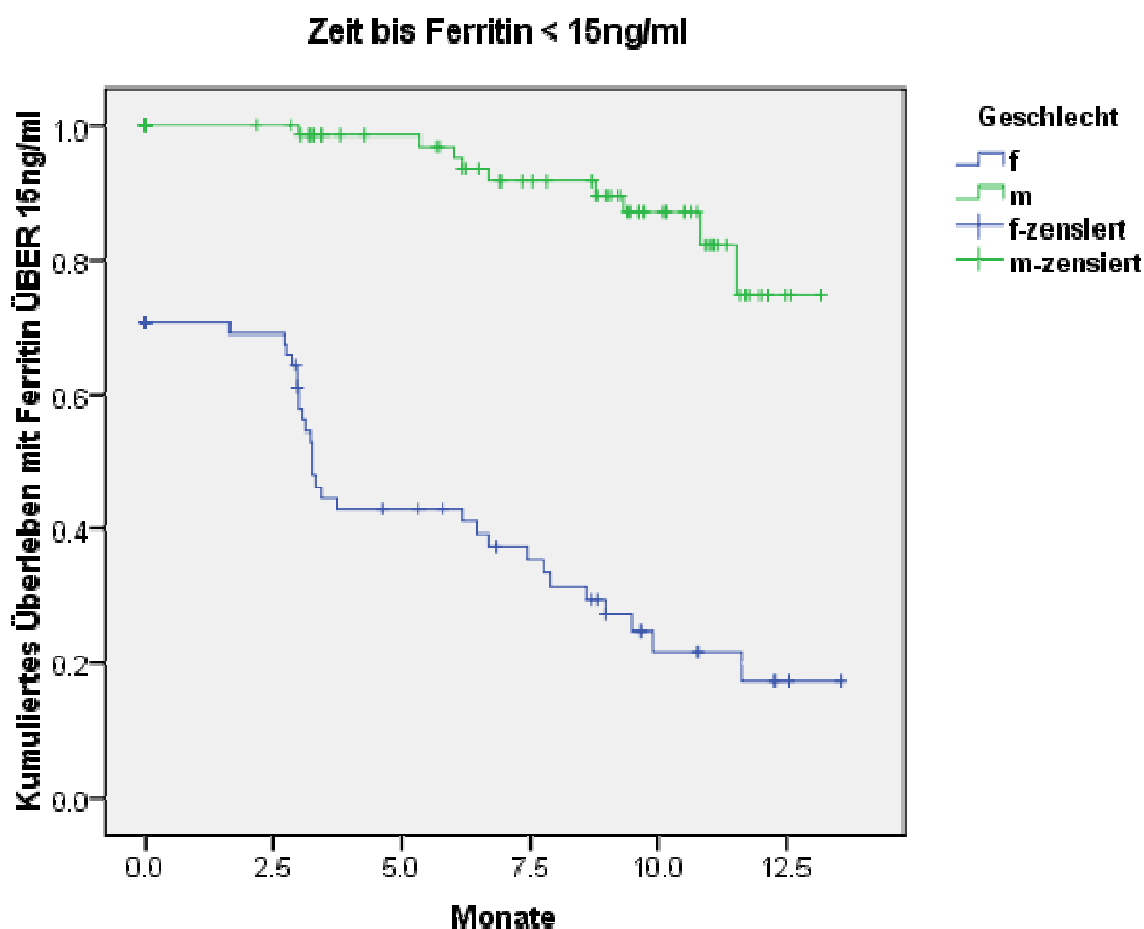
### **5.3. Survival-Analysen**

#### **5.3.1. Kumuliertes Überleben mit Ferritin > 15ng/ml**

Der hier grafisch dargestellte Verlauf ist in Tabelle 14 mit Einteilung der Messwerte in Perzentilen pro Spendezeitpunkt nochmals dargestellt. Aus diesen Daten geht hervor, dass über 25% der Frauen schon vor der ersten Spende ein Ferritin unter 15ng/ml aufweisen und stützt damit die anlässlich einer früheren Studie publizierte Beobachtung [34]. Nach 3.25 Monaten haben 50% der Frauen ein Ferritin unter 15ng/ml, nach 9.47 Monaten haben gar 75% der Frauen ein Ferritin unter 15ng/ml.

Bei den Männern fällt nach 11.51 Monaten nur bei 25% der Probanden das Ferritin unter 15ng/ml!

Abbildung 7: Kumuliertes Überleben mit Ferritin &gt; 15ng/ml



**f (=Frauen)** oder **m (=Männer)** heisst: gesuchtes Ereignis (Ferritin < 15 ng/ml) eingetreten.

**f-zensiert** oder **m-zensiert** heisst: fällt zum markierten Zeitpunkt aus der Studie weg, ohne das gesuchte Ereignis (Ferritin < 15 ng/ml) erreicht zu haben.

Der Unterschied zwischen Frauen und Männern ist signifikant: Log Rank Test:  $p < 0.001$ . Diese Differenz illustriert die wesentlich geringeren Eisenspeicher bei Frauen verglichen mit Männern und die gleichzeitig limitierteren Kompensationsmechanismen von forciertem Eisenverlust bei Frauen.



### 5.3.2. Voraussage-Wahrscheinlichkeit für Ferritin < 15ng/ml

Alle Variablen, welche in dieser Berechnung mit der multiplen Cox-Regression in allen Spalten nicht signifikant geblieben sind, habe ich der besseren Übersicht halber nicht aufgeführt. In die Berechnung der multiplen Cox Regression flossen die Parameter ein, welche in der entsprechenden univariaten Cox-Regression p-Werte von < 0.001 bis 0.010 lieferten.

Wiederum wurde die MINIMAL- und die MAXIMAL-Variante berechnet.

**Tabelle 8: Voraussage-Wahrscheinlichkeit für Ferritin < 15 ng/ml – Frauen; 58 Fälle**

Variable	MINIMAL-Variante FRAUEN				MAXIMAL-Variante FRAUEN			
	Beta	HR	95% CI (HR)	p-Wert	Beta	HR	95% CI (HR)	p-Wert
Alter (Jahre)	-0.039	0.962	0.934, 0.991	0.011	ns	ns	ns	ns
F4Sport	-0.111	0.895	0.789, 1.016	0.087 (Tendenz)	ns	ns	ns	ns
BodyIron (mg/kg) ♀					-0.563	0.569	0.447, 0.726	< 0.001
Ferritin-Index ♀					-0.588	0.555	0.309, 0.998	0.049

**Tabelle 9: Voraussage-Wahrscheinlichkeit für Ferritin < 15 ng/ml – Männer: 9 Fälle**

Variable	MINIMAL-Variante MÄNNER				MAXIMAL-Variante MÄNNER			
	Beta	HR	95% CI (HR)	p-Wert	Beta	HR	95% CI (HR)	p-Wert
	Kein Parameter ist signifikant							
BodyIron (mg/kg) ♂					-0.814	0.443	0.290, 0.676	< 0.001
Hb kapillär (g/l)	0.065	1.068	0.992, 1.149	0.089 (Tendenz)	0.122	1.130	1.040, 1.227	0.004

Bei der MINIMAL-Variante (bei Männern und Frauen) ist das Alter nur bei Frauen signifikant. Alle anderen Parameter aus der MINIMAL-Variante haben keinen statistisch signifikanten Voraussagewert für das Absinken des Ferritin unter 15ng/ml.

Es zeigt sich, dass je grösser das Körpereisen bei der ersten Spende, umso geringer ist die Wahrscheinlichkeit, dass das Ferritin des Spenders unter 15ng/ml bei weiteren Spenden absinkt. Dies ist bei beiden Geschlechtern der Fall. Um diese Voraussage treffen zu können, müssen also die Eisenparameter Ferritin und zusätzlich sTfR gemessen werden.

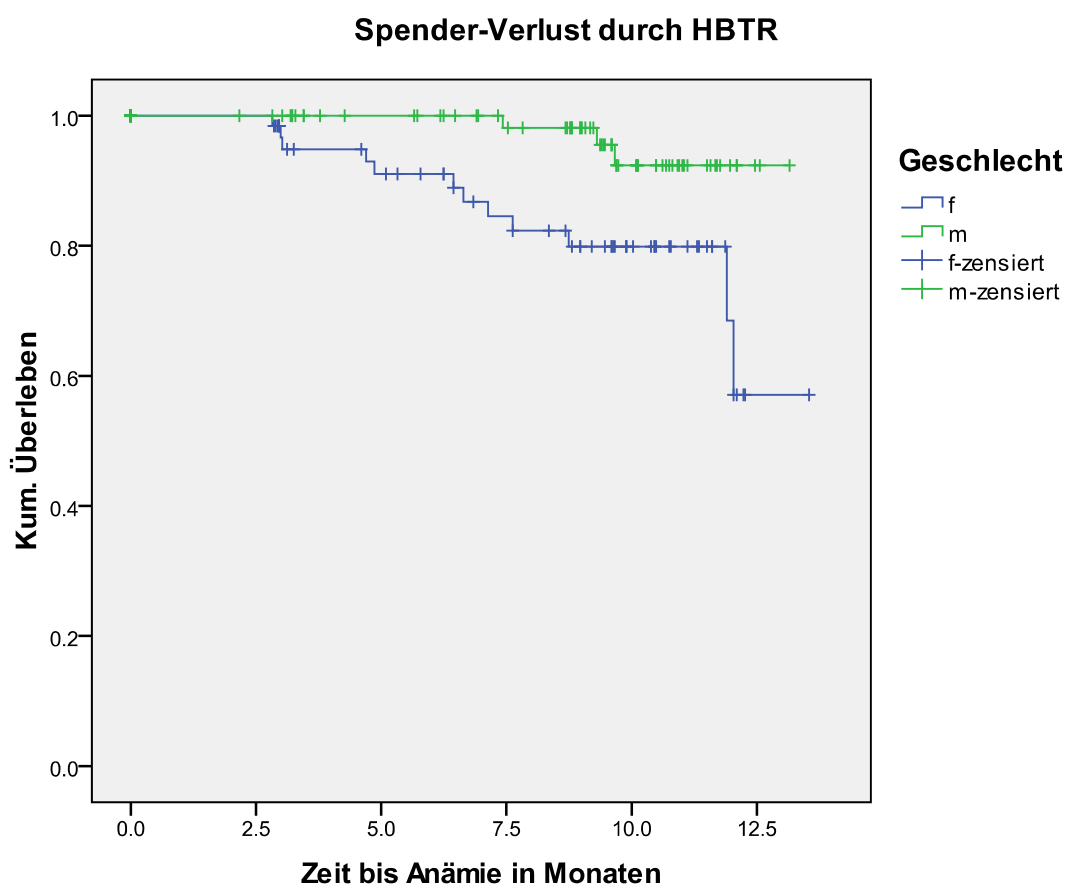
### 5.3.3. Entwicklung einer Anämie

Es haben 15 Spender (7.3%) eine Anämie entwickelt ( $15/206 = 0.073$  (95% CI: 0.04, 0.12)): davon waren 12 Frauen ( $12/103 = 12\%$ ; 0.12 (CI 95%: 0.06, 0.19) und nur 3 Männer ( $3/103 = 3\%$ ; 0.03 (CI 95%: 0.01, 0.08)).

Der klare Unterschied punkto Entwickeln einer Anämie zwischen Männern und Frauen ist in der Abbildung 8 gut zu sehen.

Es zeigt sich eine signifikante Differenz bei der Entwicklung einer Anämie zwischen den Geschlechtern:  $p = 0.006$  (Log Rank Test), wobei Frauen häufiger und rascher eine Anämie entwickeln als männliche Spender.

Abbildung 8: Entwicklung einer Anämie



„HBTR“ bedeutet bei Frauen Hb-Abfall unter 12,5 g/dl, bei Männern unter 13,5 g/dl, also die Entwicklung einer Anämie, die die Zulassung zur Blutspende verbietet.

### 5.3.4. Voraussage-Wahrscheinlichkeit für Entwicklung einer Anämie für BEIDE Geschlechter

Bei Verwendung des Modells mit minimalem Aufwand mit multipler Cox-Regression zeigt sich, dass nur das weibliche Geschlecht des Spenders als signifikanter Risikofaktor (HR 0.203;  $p = 0.014$ ) für die Entwicklung einer Anämie infolge wiederholter Blutspende erkannt wird.

Nimmt man das Modell mit maximalem Aufwand für die Voraussage der Anämie zu Hilfe, so sind - jeweils vor der 1. Spende bestimmt - venöses Hämoglobin ( $p = 0.031$ ) und Körpereisen ( $p = 0.009$ ) prädiktiv.

Da HB venös und Körpereisen stark mit dem Geschlecht korrelieren: Spearman-Rho: 0.783 (Geschlecht vs HB venös)  $p < 0.001$ ; Spearman-Rho: 0.641 (Geschlecht vs BodyIron)  $p < 0.001$  ist möglicherweise der Geschlechtsunterschied beim Entwickeln einer Anämie nicht ein unabhängiger Faktor, sondern auf die geschlechtsbedingt unterschiedlichen Körpereisen-Ausgangswerte und Hämoglobin-Normwerte bei Frauen zurückzuführen.

**Tabelle 10: Voraussage-Wahrscheinlichkeit für Entwicklung einer Anämie für beide Geschlechter**

	❶ Intern, rasch, wenig Aufwand (Status quo; KLEINER Aufwand)				❷ Intern UND Extern, aufwendig (MAXIMALER Aufwand)			
Variable	Beta	HR	95% CI (HR)	p-Wert	Beta	HR	95% CI (HR)	p-Wert
Geschlecht (w=0, m=1)	-1.597	0.203	0.057, 0.719	0.014	ns	ns	ns	ns
Körpereisen (mg/kg) ʹ					-0.210	0.810	0.691, 0.950	0.009
Hb venös (g/dl)					-0.673	0.510	0.277, 0.941	0.031

Das negative Vorzeichen für Beta für Körpereisen bedeutet, dass ein hoher Körpereisen-Wert das Risiko des Eintretens einer Anämie verkleinert. Analoges gilt für Hb venös.

### 5.3.5. Voraussage-Wahrscheinlichkeit für Entwicklung einer Anämie BEI FRAUEN (Anämiefälle =12)

Die Anzahl von Männern, die eine Anämie entwickelten (3 Anämiefälle) ist zu klein für die Entwicklung eines aussagekräftigen, eigenen Modells, deshalb wurden nur Berechnungen für Frauen durchgeführt (s. Tabelle 11).

Wiederum ist das Körpereisen ein guter Prädiktor ( $p = 0.006$ ), Hämatokrit ist ebenfalls prädiktiv ( $p = 0.044$ ). Das venöse Hämoglobin ist physiologisch eng verbunden mit dem Hämatokrit, weshalb es hier nicht erstaunt, dass bei alleiniger

Betrachtung der Frauen das venöse Hämoglobin (in Tabelle 10) durch den Hämatokrit als Prädiktor ersetzt wird (Tabelle 11).

**Tabelle 11: Voraussage-Wahrscheinlichkeit für Entwicklung einer Anämie BEI FRAUEN**

Variable	❶ MINIMALER Aufwand				❷ MAXIMALER Aufwand			
	Beta	HR	95% CI (HR)	p-Wert	Beta	HR	95% CI (HR)	p-Wert
	Kein Parameter zeigt sich signifikant							
Körpereisen (mg/kg) ♀					-0.282	0.754	0.616, 0.923	0.006
Hämatokrit					-0.331	0.718	0.520, 0.991	0.044

In der Cox-Regression mit der Rückwärtssuche inklusive der Likelihood Ratio Option zeigen nur Hämatokrit und Körpereisen eine statistische Signifikanz für Frauen bei MAXIMALEM Aufwand.

### Korrelationen zwischen verschiedenen Parametern

Blutparameter korrelieren stark miteinander:

„Jemals Ferritin < 15 ng/ml“ und „Anämie“ (♂ Hb < 13.5 g/dl; ♀ Hb < 12.5 g/dl) sind stark positiv assoziiert mit  $p < 0.001$ . Falls man eines der beiden Probleme hat, ist die odds ratio für beide Geschlechter 16.3 (CI 95%: 3.5, 74.4), das andere Problem auch zu haben (siehe Tabelle 12).

**Tabelle 12: Korrelation zwischen Eintreten einer Anämie und „jemals Ferritin < 15 ng/ml“**

	Signifikanz	Odds Ratio	CI 95%
Beide Geschlechter	$p < 0.001$	16.3	3.5, 74.4
Frauen	$p = 0.011$	10.0	1.2, 81.2
Männer	$p = 0.02$	26.2	2.1, 326.8

Bei Männern ist die Unsicherheit gross (CI 95%: 2.1, 326.8), weil in nur zwei (!) Fällen sowohl eine Anämie als auch ein Ferritin-Wert < 15ng/ml vorlag.

### Erreichte Spendenzahl und Blutparameter korrelieren nicht miteinander

Es liess sich statistisch weder bei den Spendern noch den Spenderinnen eine signifikante Korrelation zwischen einem Ferritin-Wert < 15ng/ml oder einer Anämie und dem Erreichen von 3 oder 4 Spenden in einem Jahr finden ( $p \geq 0.156$ ). - Die Ausnahme bilden die Männer, die 3 Spenden pro Jahr geleistet haben. Bei ihnen zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Anzahl Spenden und Ferritin unter 15ng/ml ( $p = 0.031$ , OR = 9.3, CI 95%: 1.1, 77.4)

Bei insgesamt nur 9 solchen Fällen ist allerdings fraglich, ob dieses Resultat auch praktische Relevanz hat.

### 5.3.6. Müdigkeit, Konsum von Nahrungssupplementen, Anzahl Geburten

#### Müdigkeit

Bei der 1. Spende gaben ein Viertel der Spender im Fragebogen vor der Spende an, müde zu sein. Im Verlauf der Studie halbierte sich diese Zahl auf 13%.

Die Ursache für dieses Phänomen beruht wohl auf dem „dropout“ von Studienspendern im Verlauf, so dass ein „selection bias“ entsteht.

Am häufigsten wurden berufliche Gründe angegeben, die zur Müdigkeit führten (36% bis 80% der entsprechenden Antworten).

#### Konsum von Nahrungs-Supplementen

Eine Gruppe in der Grössenordnung von 20% aller IBIS-Blutspender hat angegeben regelmässig Vitamin- und oder andere Nahrungsergänzungsprodukte zu sich zu nehmen. Wobei die Frauen tendentiell häufiger solche Supplementa konsumieren. (♀ 26% bis 30%; ♂ 13% bis 20%) In unserer Stichprobe ist dieser Unterschied jedoch nicht signifikant ( $p = 0.120$ )

#### Anzahl Geburten der Blut spendenden Frauen

Der Grossteil der IBIS-Blutspenderinnen ist kinderlos (83%), die übrigen haben 1 Kind (5%), 2 Kinder (8%) oder 3 Kinder (3%). Eine Spenderin (1%) hat 7 Kinder als Ausreisser bei der Frage nach der Anzahl Geburten.

### 5.3.7. Probleme während der Studie

Neunzig Prozent der Spenden (0.899; CI 95%: 0.87, 0.92)) im Rahmen der IBIS-Studie verliefen problemlos ( $n = 504$ ; 453 problemlos). Falls ein Problem auftrat war dies am Häufigsten ein zu tiefes Hämoglobin (HBTR:  $17/504 = 3.4\%$ ; 95%CI (0.02, 0.05)), eine inkomplette oder misslungene Entnahme (MVBR:  $11/504 = 2.2\%$ ; 95%CI (0.01, 0.04)) oder der Verzicht des Spenders auf weiteres Blutspenden (WUNS:  $6/504 = 1.2\%$ ; 95%CI (0.005, 0.025)) - zum Teil aufgrund einer Empfehlung des Hausarztes ( $4/6 = 66.7\%$ ; 95%CI (0.300, 0.903) der verzichtenden Spender).

## 5.4. Zusammenfassende Tabelle zum Verhalten des Eisenhaushalts bei wiederholter Blutspende

Die Parameter, welche bei der ersten Spende gemessen einen signifikanten oder tendenziell signifikanten Einfluss hatten auf die Endpunkte „Erreichen von 3 Spenden“, „Erreichen von 4 Spenden“, „Abfall von Ferritin unter 15ng/ml“ oder „Eintreten einer Anämie“, sind in der Tabelle 13 zusammengefasst. Sie werden wegen ihrer Signifikanz von mir als die essentiellen Parameter bei der Beobachtung des Eisenstoffwechsels bei Blutspendern angesehen.

Zum einen dienen diese Parameter zum Erkennen der robustesten Spender, die gut mehrere Spenden im Jahr vertragen (Erreichen von 3 oder 4 Spenden) und zum andern zum Schutz der Spender vor übermässiger Belastung Ihrer Eisenhomöostase (Anämie und Ferritin < 15ng/ml).

Interessanterweise zeigt sich, dass ein Hämatogramm oder gar ein automatisches, grosses Blutbild (Advia 120) wenig bis keinen Erkenntnis-Gewinn bringt, um die Verträglichkeit von repetitiven Blutspenden zu beurteilen. Informative Parameter anlässlich der ersten Spende hinsichtlich der Toleranz von wiederholten Blutspenden (Erreichen von 3 oder 4 Spenden, Ferritin-Abfall unter 15ng/ml, Entwicklung einer Anämie) sind dagegen:

- Alter
- Geschlecht
- Konsumierte Portionen Fleisch pro Woche
- Kapilläres Hämoglobin
- Körpereisen (= Body Iron)
- Ferritin-Index

Es sind dies die Parameter mit 2 und mehr Nennungen in der zusammenfassenden Tabelle 13.

**Tabelle 13: wichtigste Erkenntnisse aus der IBIS-Studie auf einen Blick**

Analysen-Blöcke		Intern, rasch, wenig Aufwand (Status quo) = MINIMAL-Variante	Intern UND Extern, aufwendig = MAXIMAL-Variante
Standard-Fragebogen	Alter (Jahre)	③, ④, ◆	③, ④
	Geschlecht (w, m)	③, ④, ①, ②	
Zusatz-Fragebogen	Fleisch-Konsum (Portionen pro Woche)	④	④
	Stunden Sport pro Woche	◆	
Standard-Messung	Hb kapillär (g/l)	★	★
Internes Labor	Körpereisen (mg/kg) †		④, ◎, ④, ✧, ★
Internes Labor	Ferritin-Index †		③, ✧
Hämatologie-Analyzer	Hämatokrit		④
Hämatologie-Analyzer	Hb venös		◎
Hämatologie-Analyzer	Leukozyten-Zahl (10hoch3/μl)		④
Hämatologie-Analyzer	Absolute Retikulozytenzahl (10hoch3/μl)		③

† berechnet aus Ferritin und sTfR!

Weiss: wird heute schon bei jeder Spende durchgeführt (Standard).

Gelb: Fragen, die in dem heutigen Fragebogen hinzugefügt werden könnten.

Grün: serologische Untersuchungen, die heute schon auf ärztliche Anforderung beim ZHBSD durchgeführt werden können, die aber nicht standardmässig durchgeführt werden.

Blau: Untersuchungen am Hämatologie-Analyzer Advia 120 im USZ (also extern und nicht Standard)

③, ④: Parameter für die Voraussage-Wahrscheinlichkeit für die problemlosen Spende von drei (③), respektive vier (④) Spenden in einem Jahr (Für BEIDE Geschlechter und Minimal- und Maximal-Variante)

◆, ✧: Parameter für die Voraussage-Wahrscheinlichkeit für Ferritin < 15ng/ml BEI FRAUEN (◆: Minimal-Variante; ✧: Maximal-Variante)

★, ☆: Parameter für die Voraussage-Wahrscheinlichkeit für Ferritin < 15ng/ml BEI MÄNNERN (★: Minimal-Variante; ☆: Maximal-Variante)

①, ②: Parameter für die Voraussage-Wahrscheinlichkeit für Entwicklung einer Anämie BEI FRAUEN ALLEINE (①: Minimal-Variante; ②: Maximal-Variante). Die Anzahl von Männern, die eine Anämie entwickelten (3 Anämie-Fälle) ist zu klein für die Entwicklung eines aussagekräftigen, eigenen multiplen Modells für Männer. Deshalb wurde darauf verzichtet und nur Berechnungen für FRAUEN alleine und für BEIDE Geschlechter gemeinsam durchgeführt.

◎, ◎: Parameter für die Voraussage-Wahrscheinlichkeit für Entwicklung einer Anämie; bei Berechnung für BEIDE Geschlechter gemeinsam (◎: Minimal-Variante; ◎: Maximal-Variante)

◎, ★: Bei Männern gibt es bei Entwicklung einer Anämie (3 Fälle) und Absinken des Ferritin unter 15ng/ml (9 Fälle) nur eine sehr beschränkte Anzahl Ereignisse. Aufgrund dieser kleinen Stichprobe habe ich für Männer bei der Voraussage von Anämie kein multiples Modell gerechnet. Die MINIMAL-Variante für Ferritin < 15ng/ml bei Männern ergibt im multiplen Modell keinen signifikanten Voraussagewert. – Nur Hb kapillär zeigt eine Tendenz.

In Tabelle 13 lässt sich eine Häufung der Nennungen optisch erkennen. So zeigt sich eine Häufung von insgesamt 14 der 25 Markierungen signifikanter Ergebnisse bei drei von elf Kriterien:

Dies sind Alter, Geschlecht und Körpereisen. Diese können somit als die wichtigsten Messwerte bei der Beurteilung des Eisenstoffwechsels bei Blutspendern betrachtet werden.

## 5.5. Neue „Normen“ aus der IBIS-Erhebung (aus Population)

Da sich zum Teil grössere Unterschiede finden zwischen den im jeweiligen Testkit publizierten Referenzwerten (siehe Tabelle 3) und den im Rahmen der IBIS-Studie gefundenen Werten zeigen, werde ich im Folgenden die Resultate der IBIS-Studie in einer Tabelle pro Parameter darstellen.

Ich betrachte dabei den Bereich zwischen 5. und 95. Perzentile der Werte aus der IBIS-Studie als Grundlage für eine neue Normsetzung bei den Blutspendern – einer selektierten, gesunden Population. (Im Gegensatz zu der nicht selektierten Population, welche u.a. in Spitallaboratorien zur Anwendung kommt).

Insbesondere sind die bei Frauen vor der ersten Spende gemessenen Ferritinwerte tiefer als aufgrund der Angaben im Testkit zu erwarten war.

**Tabelle 14: Verteilung der Ferritin-Messwerte**

	Perzentile						
Frauen	5	10	25	50	75	90	95
Ferritin (ng/ml)	5.68	8.18	12.59	22.65	37.14	60.67	83.93
V2Ferritin (ng/ml)	1.50	2.84	5.54	12.90	24.60	35.90	49.44
V3Ferritin (ng/ml)	1.65	2.46	5.65	12.00	18.60	28.56	38.46
V4Ferritin (ng/ml)	1.90	3.60	6.65	12.05	19.98	29.35	43.40
	Perzentile						
Männer	5	10	25	50	75	90	95
Ferritin (ng/ml)	25.39	33.25	55.26	79.63	113.92	144.10	215.94
V2Ferritin (ng/ml)	13.70	22.75	35.80	50.27	79.25	104.32	149.72
V3Ferritin (ng/ml)	12.80	16.10	25.20	42.00	62.40	111.78	138.34
V4Ferritin (ng/ml)	8.80	10.60	18.70	34.80	53.70	89.20	132.20

Alle Ferritin-Werte < 15ng/ml sind rot markiert zur optischen Darstellung der gängigen Norm (bleibt weiss)  
 Die grün schraffierte Fläche (10. und 25. Perzentile) zeigt einen Bereich, wo noch ein Körpereisenspeicher vorhanden ist (s. Tabelle 16), aber gemäss dem gängigen Ferritin-Grenzwert (< 15ng/ml) keine Spende mehr möglich sein soll.



**Tabelle 15: Verteilung der sTfR-Messwerte**

	Perzentile						
Frauen	5	10	25	50	75	90	95
sTfR (ng/ml)	1.73	1.97	2.24	2.68	3.17	3.64	4.40
V2sTfR (ng/ml)	1.75	1.99	2.53	3.17	3.86	4.80	5.43
V3sTfR (ng/ml)	2.01	2.11	2.50	3.15	4.05	5.15	6.03
V4sTfR (ng/ml)	1.65	1.89	2.11	3.36	4.15	4.58	4.72
	Perzentile						
Männer	5	10	25	50	75	90	95
sTfR (ng/ml)	1.77	1.92	2.18	2.68	3.12	3.57	4.20
V2sTfR (ng/ml)	1.82	2.00	2.37	2.85	3.23	3.73	4.14
V3sTfR (ng/ml)	2.05	2.22	2.46	2.90	3.39	3.91	4.48
V4sTfR (ng/ml)	1.82	1.95	2.50	2.88	3.57	4.14	5.15

Alle sTfR-Werte > 4.4 (♀) resp. 5.0 (♂) sind rot markiert zur optischen Darstellung der Obergrenze der gängigen Norm. Tiefe Werte < 1.9 (♀) resp. 2.2 (♂) zeigen eine tiefe Nachfrage nach Eisen und sind darum nicht speziell markiert. Aber auch hier ist auffällig, dass die IBIS-Population viele zu tiefe Werte zeigt und somit ein tieferes Ausgangsniveau für sTfR, als die im Testkit verwendete Versuchspopulation.

**Tabelle 16: Verteilung der Körpereisen-Messwerte**

	Perzentile						
Frauen	5	10	25	50	75	90	95
Körpereisen (mg/kg)	-0.97	0.019	1.76	4.49	6.51	8.57	9.61
V2Körpereisen (mg/kg)	-7.63	-4.75	-1.63	1.97	4.14	6.51	8.04
V3Körpereisen (mg/kg)	-6.11	-4.26	-1.59	1.44	3.69	5.79	6.94
V4Körpereisen (mg/kg)	-6.50	-3.87	-1.00	1.55	4.32	6.01	7.66
	Perzentile						
Männer	5	10	25	50	75	90	95
Körpereisen (mg/kg)	4.56	5.79	7.34	8.94	10.89	11.80	13.10
V2Körpereisen (mg/kg)	2.80	4.39	5.50	7.01	8.92	10.50	11.85
V3Körpereisen (mg/kg)	1.56	2.57	4.48	6.21	8.51	10.10	10.73
V4Körpereisen (mg/kg)	-1.16	1.29	3.45	5.23	8.09	9.87	10.27

Alle Werte bei denen die Eisenspeicher leer sind (Körpereisen < 0mg/kg), sind rot markiert.

Die grün schraffierte Fläche (10. und 25. Perzentile) zeigt einen Bereich, wo noch ein Körpereisenspeicher vorhanden ist (> 0 mg/kg), aber gemäss dem gängigen Ferritin-Grenzwert (15ng/ml) keine Spende mehr möglich sein soll (s. Tabelle 14).

**Tabelle 17: Verteilung der Ferritin-Index-Messwerte**

	Perzentile						
Frauen	5	10	25	50	75	90	95
Ferritin-Index	0.99	1.12	1.53	2.05	2.83	3.55	4.04
V2Ferritin-Index	1.20	1.50	2.15	2.78	4.91	10.21	30.25
V3Ferritin-Index	1.33	1.59	2.05	3.15	5.97	8.92	18.27
V4Ferritin-Index	1.21	1.36	1.62	3.05	4.59	8.17	21.93
	Perzentile						
Männer	5	10	25	50	75	90	95
Ferritin-Index	0.84	0.94	1.12	1.40	1.73	2.02	2.34
V2Ferritin-Index	0.98	1.12	1.31	1.68	2.05	2.31	2.84
V3Ferritin-Index	1.06	1.16	1.40	1.77	2.23	3.00	3.31
V4Ferritin-Index	1.02	1.17	1.48	1.95	2.61	3.33	5.45

Ferritin-Index ≤ 3.7 ist ein tolerierter Wert für fortgesetzte Blutspende; Werte > 3.7 sind potentiell pathologisch und darum rot markiert.

## 6. Diskussion

Der Stichprobenumfang der Studienpopulation der IBIS-Studie bestand aus 206 Spendern (103 Frauen und 103 Männer), die zum ersten Mal beim ZHBSD Blut spendeten. - Nach einem Jahr hatten 55 Spender und 45 Spenderinnen (also insgesamt 100 Personen) 3 oder 4 Vollblutspenden getätigt.

40 Spender und 24 Spenderinnen erreichten das Ziel der maximal in einem Jahr erlaubten 4 Spenden.

Augenfällig ist die Veränderung des Verhältnisses von Männern zu Frauen – zu Beginn 1:1 nach 4 Spenden ist es 1⅔:1. Es scheiden also viel mehr Frauen aus der Studie aus als Männer und dies obwohl sie sich mehr Zeit lassen. Die Gesamtdauer der IBIS-Studie von 1. bis 4. Spende beträgt im Schnitt für Frauen 10.6 Monate und für Männer 10.2 Monate. Frauen brauchen für das Erreichen von 3 und für 4 Spenden länger als Männer, haben aber trotzdem häufiger Probleme mit der Eisen-Homöostase.

Darüber hinaus ist der Anteil von Erstspendern bei den Frauen (74%) signifikant höher als bei Männern (59%). Das wiederum bedeutet, dass Frauen weniger Vorspenden hatten, bevor sie im ZHBSD Blut zu spenden begannen und damit häufiger einen ausgeglichenen Eisenstoffwechsel erwarten liessen. Trotzdem entwickeln Spenderinnen schneller und häufiger eine Anämie. Somit werden die in der IBIS-Studie gezeigten Unterschiede der Eisenhomöostase zwischen Männern und Frauen eher unterschätzt und die überproportional grosse Abnahme der Anzahl Frauen wegen neu entwickelter Anämie ist auf die quantitativ geringeren Eisenspeicher der Frauen zu Beginn der Studie zurückzuführen. Es zeigt sich in Abbildung 2, dass auch die spontane Nicht-Wiederkehr zur Spende zwischen den Geschlechtern etwa gleich verteilt ist. Die Nicht-Wiederkehr von Frauen bis zur 4. Spende ist also stark durch hämatologische Parameter und Schwangerschaften bedingt.

### 6.1.1.1. Überlegungen zum Eisenmangel an sich

Eisen ist für Prokaryoten und Eukaryoten, also für praktisch alle Lebewesen mit Ausnahme weniger Bakterienarten, ein essentielles Element [57].

Die Eisenmangelanämie, welche neben vielen anderen Ursachen durch Blutspenden ausgelöst werden kann, ist unbestritten ein pathologischer Zustand. Beim

Eisenmangel ohne klinisches und labormedizinisches Korrelat (tiefer Hämoglobin-Wert, hypochrome Mikrozythämie) ist das nicht so klar.

Der Zusammenhang zwischen Blutspenden und dem Eisenstoffwechsel ist seit Jahrzehnten bekannt, ebenso, dass Eisen bei regelmässigem Blutverlust in kurzen Abständen die entscheidende Rolle spielt, ob es zu einer Anämie kommt oder der Blutverlust zügig kompensiert werden kann [14]. Eine Eisenmangel-Anämie tritt erst bei entleerten Eisenspeichern ein, somit ist die Hämoglobin-Messung bei Blutspendern keine prophylaktische Massnahme, sondern mehr auf die Produktqualität (Hämoglobin-Menge im Erythrozytenkonzentrat), als auf die Gesundheit des Spenders fokussiert.

Nebst der Tatsache, dass es innerhalb von Europa etwa ein halbes Dutzend Regelungen gibt, wie häufig in einem Jahr Vollblut von Männern und Frauen gespendet werden darf (Tabelle 1) ist es bemerkenswert, dass die Empfehlungen sich auch mit der Zeit gewandelt haben. So schreibt Fielding im Jahre 1968, dass man die Blutspende für Männer auf zweimal im Jahr (800 – 900ml/Jahr) und für Frauen sogar 1mal im Jahr limitieren sollte [58]. Ebenso empfiehlt Fielding Eisensubstitution für alle Blutspender.

Diese Empfehlungen sind insofern interessant, als 40 Jahre später gemäss Vorschriften Blutspendedienst SRK von Frauen und Männern gleichermassen 4x / Jahr Vollblut gespendet werden darf und keine Eisensubstitution erfolgt.

Fieldings Forderung nach Eisen-Supplementierung für Blutspenderinnen im gebärfähigen Alter greift Bruce Newman [59] 4 Jahrzehnte später wieder als eine notwendige Änderung auf, die in Form eines Angebots auf freiwilliger Basis eingeführt werden sollte.

Auch ohne Eisensupplemente ist heute die Zahl der Rückweisungen unter den Blutspendern und Blutspenderinnen wegen Anämie in der IBIS-Studie mit 3.4% nicht besonders hoch (siehe Kapitel 5.3.7), was zumindest Fieldings Annahmen entgegenläuft.

Es ist zu bedenken, dass Eisensubstitution bei Blutspendern auch Risiken birgt. Bei oraler Substitution sind gastrointestinale Nebenwirkungen häufig, es könnte auch eine gastrointestinale Blutung durch das zugeführte Eisen maskiert werden und damit eine notwendige Therapie verzögert werden oder es können gar akzidentelle

Intoxikationen bei Kleinkindern durch Eisenmedikamente der Mutter auftreten [60, 61]. Gerade aufgrund der gastrointestinalen Nebenwirkungen ist die Compliance bei oraler Eisengabe häufig schlecht, womit der gewünschte Effekt auf die zu füllenden Eisenspeicher nicht eintritt. Gleichermassen effektiv und viel weniger toxisch als Eisensulfat ist Carbonyl-Eisen (elementares Eisenpulver), das von Gordeuk [61] unter anderem in einer Studie mit Blutspenderinnen und einwöchiger Eisensubstitution nach Blutspende verwendet wurde. Die intravenöse Eisen-Substitution hätte diesen Nachteil der unbekannten oder mangelnden Compliance nicht, könnte doch direkt nach der Blutspende das verlorene Eisen (250mg) noch im Blutspendezentrum ersetzt werden. Die i.v.-Gabe birgt dagegen das Risiko von anaphylaktischen Reaktionen und Phlebitiden; bei paravenöser Applikation sind bleibende Braunverfärbungen der Haut möglich. Nebenwirkungen, die bei freiwilligen, symptomlosen Spenderinnen als schwerwiegender zu betrachten sind, als bei Patientinnen mit symptomatischer Eisenmangelanämie.

Bei sideroachrestischen Störungen ist eine Eisengabe in welcher Form auch immer kontraindiziert, weshalb die Eisensubstitution aufgrund einer alleinigen Hämoglobin-Messung, Blutspendern mit unerkannten Eisenverwertungsstörungen Schaden zufügen könnte.

Der Eisenhaushalt von Blutspendern kann entweder durch die Supplementation des Eisenverlustes wie zum Beispiel in Norwegen [62] oder durch die Verringerung der Spendehäufigkeit geschont werden. Die 3. Variante, nämlich die Verminderung des Entnahmevolumens pro Spende ist in der Schweiz nicht möglich, da die Abnahmemenge pro Vollblutspende fix vorgegeben ist [35], damit am Ende des Aufbereitungsprozesses standardisierte Produkte vorliegen, welche vorgegebene Qualitätsparameter erfüllen müssen.

Laut Rosvik hat die Eisen-Supplementation tatsächlich einen günstigen Effekt auf den Eisen-Status eine Woche nach der Spende. Die Hämoglobin-Konzentration in den Retikulozyten (CHr) circa eine Woche nach einer Blutspende, scheint ein nützlicher Parameter zu sein, das Ansprechen der erythropoietischen Aktivität abzubilden [62]. In der IBIS-Studie konnten wir allerdings keinen negativen Effekt der Blutspende auf das CHr beobachten. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass unsere Messungen jeweils frühestens 10 Wochen nach der letzten Spende stattgefunden

haben und somit die kurzfristige Steigerung der Erythropoiese nach der Spende schon wieder abgeflaut war.

Sollte man sich trotzdem aus Praktikabilitäts-Gründen oder finanziellen Gründen statt auf Körpereisen auf Ferritin alleine verlassen, so zeigt unsere Erfahrung mit Blutspendern und Aderlasspatienten, dass wie von Rosvik [62] beschrieben, erst bei einem Ferritin-Wert unter 50ng/ml, eine orale Eisensubstitution eine deutliche Entlastung für die Eisenhomöostase eines Blutspenders bedeutet.

Rosvik schlägt vor, dass Spender mit einem Vorspenden-Wert des Serum-Ferritin von unter 50 ng/ml eine orale Eisensupplementation angeboten bekommen sollten, während Spender mit einem Serum-Ferritin über 80 ng/ml kein zusätzliches Eisen brauchen. Spender mit einem Serum-Ferritin zwischen diesen Grenzwerten sollten individuell beurteilt werden [62]. Ähnliches zeigte Verdon [63] in einer doppelblinden randomisierten Studie mit Frauen ohne Anämie, welche über Müdigkeit klagten. - Es profitierten nur Frauen mit einem Ferritin < 50ng/ml von der Eisengabe.

#### **6.1.1.2. Eisenmangel bei Blutspendern ist alltäglich für Blutbanken**

Die dänische Forscherin Karin Magnussen sieht den Eisenmangel, der zu einer tiefen Hämoglobin-Konzentration führt, als ein alltägliches Problem für Blutbanken. Sie schlägt vor, sich am Ferritin zu orientieren, ohne Beachtung des solublen Transferrin-Rezeptors.

Magnussen ist der Ansicht, dass ein standardisiertes Protokoll, welches Eisen-Supplement anbietet und auf einer Plasma-Ferritin-Bestimmung beruht, helfen könnte das Problem zu reduzieren und Spender zu behalten [32].

In der hier präsentierten prospektiven IBIS-Studie konnten wir zeigen, dass Ferritin zwar mit der Anzahl Spenden abnimmt (Abbildung 3), aber im Vergleich zu Ferritin-Index und Körpereisen im Bezug auf die Einschätzung der vorhandenen Eisenreserven, klar schlechter abschneidet. Mein Vorschlag ist darum, sich bei der Zulassung zur Spende (und zur Monitorisierung einer Eisen-Substitutionstherapie) auf das Körpereisen (> 0 mg/kg) oder den Ferritin-Index (> 3.7) abzustützen, weil diese eine bessere Aussagekraft als das Ferritin alleine haben.

Wird Ferritin alleine als Kenngrösse für leere Eisenspeicher bei den Neuspenderinnen mit Eisen-Werten im tieferen Bereich herangezogen, ergibt sich ein diskrepantes Bild im Vergleich mit der Betrachtung anhand des Körpereisens. In Tabelle 14 und Tabelle 16, markieren die grün schraffierten Flächen diesen diskrepanten Bereich. Bei Berücksichtigung des WHO-Grenzwertes für Eisenmangel

(Ferritin < 15 ng/ml) als Limite [64] scheinen 25% der Neuspenderinnen keine Eisenspeicher mehr zu haben noch bevor sie jemals gespendet haben. Wird zur Setzung dieser Grenze zum Eisenmangel Körpereisen < 0 mg/kg verwendet, liegen bei der identischen weiblichen Population nur noch 10% der Spenderinnen im Bereich, der entleerte Eisenspeicher anzeigt. Ein beachtlicher Unterschied von 15% der Neuspenderinnen.

Im Allgemeinen werden Ferritin-Werte von < 10 – 15ng/ml [65] und WHO Rapport von 2001) erwähnt bei denen ein Eisenmangel zu erwarten sei. So hatten bei der Erstbeschreibung der Nachweismethode für Serum-Ferritin alle Probanden mit Eisenmangel einen Ferritin-Wert < 12 ng/ml [66]. Spätere Autoren fanden ähnliche Werte, so schreibt Worwood dass Patienten mit unkompliziertem Eisenmangel praktisch ausnahmslos Serum-Ferritin-Konzentrationen < 15 ng/ml aufweisen [67].

Schon bald stellte sich heraus, dass Serum Ferritin alleine kein gutes Mittel ist eine Eisenmangel-Anämie zu belegen und Brittenham [65] empfiehlt weitere Indikatoren zu messen (Transferrin-Sättigung und/oder Erythrozyt-Protoporphyrin). Etwas, das ich zwar nicht mit diesen Werten gemacht habe, aber auch mit Zufügen des sTfR zum Ferritin-Wert lässt sich dessen diagnostische Genauigkeit erhöhen. Was sich am Körpereisen zeigt. Körpereisen ist darum für Betrachtungen im Graubereich zwischen vorhandener Eisenreserve und Eisenmangel der adäquate Messparameter.

Dass die Eisendiskussion nicht nur rein evidenz-basierte, medizinische, sondern auch pekuniäre Aspekte beinhaltet, lässt Streuli in einem Editorial anklingen [10]. Gerade in einem Gebiet wo die Grenze zwischen normal und pathologisch, zwischen Prävention und Therapie, so fließend und heiss diskutiert ist wie heute beim Eisenstoffwechsel, sollte immer ein gutes Augenmass bei Interventionen behalten werden. Nicht nur vom finanziellen Aspekt her, sondern auch weil bei grösseren Abweichungen des im Körper vorhandenen Eisens gesundheitliche Beeinträchtigungen zu erwarten sind.

### **6.1.2. Verlauf einzelner für den Eisenhaushalt wesentlicher Parameter von Spendern, welche 4 Spenden erreicht haben**

#### **6.1.2.1. Ferritin**

Männer haben von der 1. Spende an über das ganze Beobachtungsjahr einen höheren Ferritin-Wert als Frauen ( $p < 0.001$ ).

Tiefe Ferritin-Werte sind bei jungen Frauen häufig, was in der Literatur zahlreich beschrieben ist [68].

Der beträchtliche Anteil an jungen gesunden Männern mit einem niedrigen absoluten Ferritin-Wert vor Spende 1 der IBIS-Studie wird durch eine andere Schweizer Studie [69] mit Rekruten, die im Rahmen der Aushebung auf Ferritin untersucht wurden, gestützt (7.8% Ferritin-Werte unter 30ng/ml) und ist deshalb nicht als Zufälligkeit zu erachten.

Deshalb sollte ein tiefer Serum-Ferritin-Wert ohne Symptomatik (Müdigkeit, Leistungsabfall, Konzentrations-Schwierigkeiten u.ä.) nicht als therapiebedürftig angesehen werden, sondern Symptome und klinische Befunde, nebst dem Ferritin-Wert, als Indikatoren für eine Eisen-Substitutions-Therapie vorausgesetzt werden.

### Referenzwerte für Ferritin:

Die Referenzwerte für Ferritin variieren je nach Labor und verwendeter Methode. Zusätzlich sind die „Normwerte“ eines bestimmten Tests abhängig von biologischen Eigenschaften (Geschlecht, Alter, Rasse, Ernährungsgewohnheiten etc.) der Referenzpopulation. Vergleicht man die in der IBIS-Population vor der ersten Blutspende gemessenen Ferritin-Werte mit den testspezifischen Hersteller-Angaben ergibt sich folgendes Bild:

**Tabelle 18: Ferritin (ng/ml) vor erster Spende**

	IBIS 5. bis 95. Perzentile	Roche Test 5. bis 95. Perzentile
Frauen	5.68 – 83.93	15 – 150
Männer	25.39 – 215.94	30 – 400

Die Referenzwerte für Ferritin des von uns verwendeten Testkits sind deutlich höher als was wir in der IBIS-Studienpopulation messen und als neue Grundlage für eine neue Norm bei Blutspendern ermitteln konnten.

Für populationsbezogene Untersuchungen des Eisenhaushaltes mittels Ferritin ist es also notwendig vorerst den Normwert-Bereich des angewendeten Tests festzulegen. Erst auf dieser Basis können Veränderungen des Eisenhaushaltes mittels Ferritin-Messungen abgeschätzt werden.

Der Rückgang des Ferritinwertes mit der Zahl der geleisteten Blutspenden entsprach in der vorliegenden Studie den Erwartungen:

**Tabelle 19: Ferritin (ng/ml): 1. vs 4. Spende**

	vor 4. Spende 5. bis 95. Perzentile	vor 1. Spende (Anfangswert: Tabelle 18) 5. bis 95. Perzentile
Frauen	1.90 – 43.40	5.68 – 83.93
Männer	8.80 – 132.20	25.39 – 215.94

Werden alle IBIS-Studienteilnehmer beachtet (und nicht nur diejenigen, die 4 Spenden problemlos erreicht haben), zeigt sich bei der 3. und 4. Messung im Vergleich zu den Mehrfachspendern der Vorstudie LIDS [34], dass mehr Spender ein Ferritin < 15 ng/ml aufweisen (IBIS: 33%; LIDS: 25%).

Bei der ersten Spende zeigt die IBIS-Studie mit 15% weniger Fälle mit Ferritin < 15ng/ml als die LIDS-Studie (25,1%). Somit lässt sich feststellen, dass anders als bei einer Querschnittsuntersuchung (LIDS), bei einer kontinuierlichen Messung über ein Jahr (IBIS) ein Anstieg der Spenderzahl mit tiefem Ferritin (< 15ng/ml) von 15% auf 33% festzustellen ist. Die Annahme, dass die Anzahl dieser Spender über den Studienverlauf konstant bleibt (LIDS) hat sich also nicht bestätigen lassen.

Betrachtet man ausschliesslich die IBIS-Teilnehmerinnen vor der ersten Spende, haben 29,4% ein Ferritin < 15ng/ml. Eine Zahl die gar noch höher ist als die rund 20%, die bei einer epidemiologischen Studie zum Eisenstatus von Frauen in Ghent gefunden wurden [70], dies zeigt, dass unsere Resultate plausibel sind und dass rund ein Fünftel der jungen, gesunden Frauen ein Ferritin < 15ng/ml aufweisen.

Werden nur die Spender und Spenderinnen betrachtet, die tatsächlich 3 Spenden problemlos erreicht haben, zeigt sich genau das erwartete eine Viertel an Spendern mit zu tiefem Ferritin wie in der LIDS-Studie.

Bei den Mehrfachspendern, welche 4 Spenden problemlos absolviert haben, sind es 33% die ein Ferritin < 15ng/ml zeigen, also mehr als das erwartete Viertel aus der LIDS-Studie.

**Tabelle 20: Verhältnis von Frauen zu Männern mit Ferritin < 15ng/ml im Studienverlauf**

	1. Spende	2. Spende	3. Spende	4. Spende
Verhältnis Frauen zu Männer (f:m) mit Ferritin < 15ng/ml	103 Frauen : 0 Männer	16 : 1	4.8 : 1	4.06 : 1

Das Verhältnis von Frauen zu Männern mit Ferritin < 15ng/ml verändert sich im Verlauf der Studie zu Ungunsten der Männer, welche also mit zunehmender Anzahl Spenden häufiger ein Ferritin < 15ng/ml zeigen. Dies ist wahrscheinlich auf die Positiv-Selektion der Frauen zurückzuführen.



Um festzustellen, ob Männer und Frauen nach einer grossen Anzahl Spenden im Bereich des zugelassenen Maximums dieselbe Häufigkeit von Ferritin  $< 15\text{ng/ml}$  aufweisen, ist nicht mit dem Datenmaterial der IBIS zu beantworten und würde eine deutlich längere Studiendauer wohl von einigen Jahren bedingen.

Frauen haben vor der ersten Blutspende im Median einen Ferritinwert von  $22.6\text{ng/ml}$ . Einen Wert also, der schon nahe am unteren Ende des Referenzbereiches ( $15\text{ng/ml}$ ) unseres verwendeten Testkits liegt. Nach nur einer Spende liegt dieser mediane Ferritin-Wert von Frauen bei  $12.7\text{ng/ml}$  und somit tiefer als der Referenzbereich.

Da über die Hälfte der Spenderinnen nach so kurzer Zeit von einem Eisenmangel betroffen sein sollen, zweifle ich an der klinischen Relevanz eines tiefen Ferritin-Wertes bei Blutspenderinnen.

Deshalb sollte bei der Evaluation der Eisenreserve bei Blutspendern neben Ferritin auch sTfR bestimmt und die Parameter Körpereisen, respektive Ferritin-Index, berechnet werden.

### **Bemerkungen zur Voraussagekraft von Ferritin:**

Wie erwähnt, hat Ferritin-Index oder Körpereisen die bessere Voraussagekraft als Ferritin. Dies beruht darauf, dass der Eisenspeicher zwar durch Ferritin abgebildet wird [53] (immer unter der Voraussetzung, es liege keine Akute-Phase-Reaktion vor, was bei Blutspendern anzunehmen ist), der Eisenbedarf eines Probanden, der regelmässig Blut spendet aber erst mit der Messung des sTfR in die Betrachtung einfliesst.

Bereits nach der ersten Studienspende (kalkulierte Latenz 3.25 Monate) haben 50% der Frauen ein Ferritin von  $< 15\text{ng/ml}$ , nach 9.47 Monaten weisen gar 75% der Frauen ein Ferritin von  $< 15\text{ng/ml}$  auf. [s. Abbildung 7]

Bei den Männern ist die Dynamik der Eisendepletion weniger rasch und in deutlich geringerem Ausmass vorhanden (nach 11.51 Monaten: 25% der Probanden ein Ferritin  $< 15\text{ng/ml}$ ).

Anamnestische Beschwerden (Appendix 1: IBIS-Fragebogen) wie z.B. Müdigkeit nehmen während den IBIS-Blutspenden überraschenderweise von 29% bei der

ersten Spende auf 21% bei der 4. Spende (Frauen) respektive von 20% auf 8% (Männer) ab.

Dieser Umstand spricht also gegen die häufig kolportierte Behauptung, dass Müdigkeit ein guter Prädiktor für Eisenmangel sei. Es dürfte sich dabei eher um koinzidente Beobachtungen ohne Kausalzusammenhang handeln. Insbesondere auch unter dem Gesichtspunkt, dass in Hausarztpraxen bis zu 30% der Patienten über Müdigkeit klagen [71].

Umgekehrt konnte ein positiver Effekt der Eisen-Gabe auf Müdigkeit gezeigt werden, und zwar auch bei Patienten ohne Anämie [63]. Es scheint aber so, dass nur Frauen mit grenzwertigen oder zu tiefen Eisen-Reserven von einer Eisensupplementation profitieren. Möglicherweise ist dies erklärt durch einen direkten Effekt des Eisens auf den Zellstoffwechsel von Neuronen [72-74].

Aber auch der Ferritin-Wert unter laufender Blutspende-Tätigkeit ist ein ungenügender Parameter für den Eisenstoffwechsel. Zwar sinkt dieser Wert rasch und dramatisch unter Blutspende, er dürfte aber eher eine Verschiebung des Körpereisens aus dem RES in das Erythron anzeigen und ist somit nicht gleichzusetzen mit einem absoluten Eisenmangel. Dieser tritt erst ein, wenn der Eisenverlust durch Blutspende ungenügend kompensiert wird und es als Folge davon zur eisenverarmten Erythropoiese kommt.

### **Der „ideale“ Ferritin-Wert**

Die Suche nach dem idealen Wert des Eisenspeicherproteins Ferritin gestaltet sich schwierig. Denn ein zu hoher Ferritin-Wert ist mit negativen gesundheitlichen Auswirkungen behaftet: zuviel Eisen verursacht Leberzirrhose, typischerweise im Rahmen einer Hämochromatose, ist aber auch kanzerogen [75] und diabetogen [19]. Ein zu tiefer Ferritin-Wert kann ebenso mit negativen Auswirkungen (Anämie, kognitive Einschränkung [18]) vergesellschaftet sein.

Ein ausgewogenes Gleichgewicht ist der Zustand, welcher anzustreben ist. Dazu kommt, dass es nicht einen definierten Normwert für Ferritin gibt (siehe oben): Einerseits ist die Ferritin-Bestimmung test- und plattformabhängig, zweitens handelt es sich beim Ferritin um ein Akutphase-Protein, dessen Konzentration nicht allein vom Eisenspeicher abhängt und drittens sind die physiologischen Normwerte unterschiedlich je nach Geschlecht, Alter und Ethnie der untersuchten Population. Im Weiteren ist zu bedenken, dass die Anzahl Eisenmoleküle, die pro Ferritin-Molekül

gespeichert wird, nicht gemessen wird und dadurch eine weitere Variable bezüglich gespeicherte Eisenmenge eingeführt wird.

Beat Schaub postuliert, in einem Artikel von 2006 einen unteren Grenzwert für Ferritin von 50 ng/ml [76]. Er gibt in derselben Publikation aber zu bedenken, dass sich die Eisengabe auch dann als symptom-mildernd auswirke, wenn er mittels Eisensubstitution „physiologische Zustände“ behandeln würde. Er lässt also offen, ob seine Erfolge der Eisengabe zuzuschreiben sind oder schlicht dem Placebo-Effekt der Eisengabe. Mit der Definition eines unteren Ferritin-Grenzwertes von 50ng /ml wird ein grosser Teil der Frauen im Menstruationsalter in den „behandlungsbedürftigen“ Ferritin-Bereich verschoben (vgl. Tabelle 14).

Bei genauerem Betrachten scheint ein Ferritin-Wert zwischen ca. 15ng/ml und 50ng/ml mit am wenigsten negativen Auswirkungen behaftet zu sein [77, 78]. Interessanterweise konnte in der LIDS-Studie [34] gezeigt und in der IBIS-Studie bestätigt werden, dass 25% der Blutspender unter diesem Ferritin-Wert liegen – bei bester Gesundheit und Leistungsfähigkeit notabene.

Es lässt sich darum auch hier fragen, ob die Publikation von Fehr [77], die zu dieser Spannbreite des optimalen Ferritinwertes von 15 – 50ng/ml kommt, als von Vifor-Pharma unterstützte Arbeit genügend unabhängig ist. Es ist fraglich, ob das weitherum beliebte Ferritin (s. Kapitel 6.1.2.3) als Marker für die Eisenhomöostase zielführend ist oder ob es nicht besser mit dem Körpereisen als prädiktivem Parameter ersetzt werden sollte - wie sich bei den IBIS-Blutspendern zeigte.

#### **6.1.2.2. sTfR**

Eine Erhöhung des sTfR spiegelt die vermehrte Expression des zellmembranständigen Transferrinrezeptors wieder, die bei Mangel an Funktionseisen in allen Zellen, welche Eisen verarbeiten [8, 53] gesteigert wird. Das weitaus grösste eisen-verarbeitende Kompartiment ist das erythropoetische Gewebe des Knochenmarks. Ein Anstieg des sTfR reflektiert deshalb direkt die gesteigerte Erythropoiese.

Bei Betrachtung der Population, welche 4 Spenden erreicht hat, steigt der mediane sTfR-Wert bei Frauen von 2.39ng/ml auf 3.36 ng/ml bei der 4. Spende an. wohingegen bei den Männern der Wert in etwa stabil bleibt (2.87 ng/ml, 2.84 ng/ml, 2.92 ng/ml, 2.88 ng/ml). Bei den Männern bleibt der sTfR also stabil, währendem er bei den Frauen ansteigt [vgl Abbildung 4: Verlauf sTfR]. Dieser Unterschied ist aber nicht statistisch signifikant.

Spenderinnen müssen schneller die Eisenaufnahme im Erythron erhöhen (reflektiert durch Anstieg des sTfR) als Spender, wahrscheinlich aufgrund des tieferen Körpereisen-Wertes.

Eben diese Erhöhung des sTfR zeigt eine Imbalance zwischen Bedarf und Versorgung der Erythropoese mit Eisen an und somit einen Funktionseisenmangel [79]. D.h. die Erythropoese ist nicht ausreichend mit Eisen versorgt.

Somit muss postuliert werden, dass Frauen mit 4 Blutspenden pro Jahr ihr Gesamtkörpereisen über die Massen beanspruchen. Als direkte Folge davon zeigt sich eine grössere Rate an Spenderinnen mit Körpereisen-Werten im negativen Bereich.

Somit ist der optimale diagnostische Ansatz das Serum-Ferritin als Surrogat für die Eisenspeicher und den sTfR als Surrogat für den Eisenbedarf der Erythropoese zu messen [80]. – Und daraus das Körpereisen zu berechnen.

### **6.1.2.3. Körpereisen**

Die Überlegungen zum Körpereisen setzen sich inhaltlich aus den Überlegungen zu Ferritin und sTfR zusammen - entsprechend der Berechnungsweise.

Das für die Berechnung des Körpereisens verwendete sTfR ist von einer Akut-Phase-Reaktion nicht beeinflusst [81]. Die in der IBIS-Studie gemessenen Ferritin-Werte können unkorrigiert bleiben, da bei keiner Blutentnahme in der IBIS-Studie ein erhöhtes CRP gemessen wurde, was einen Einfluss auf die Interpretation des Ferritin-Wertes hätte (bei einer Akut-Phase-Reaktion (CRP >5mg/l) ist ein falsch hoher Wert möglich). Somit sind keine systematischen Einflüsse auf die Körpereisen-Werte zu erkennen.

Wie schon in der Voraus-Publikation [26] gezeigt, bestätigt sich die stete Abnahme des Körpereisens unter konsekutivem Blutspenden auch in der Endauswertung der IBIS-Studie. Es zeigt sich ein praktisch deckungsgleicher Verlauf der Graphen im Poster [26] und in der finalen IBIS-Version (n= 64) [Abbildung 5: Verlauf Körpereisen].

Somit können wir sagen, dass die im Poster [26] gezeigten Veränderungen des Körpereisen-Wertes sich auf die gesamte Studienpopulation anwenden lassen: Nämlich, dass wiederholte Blutspenden zu einer Abnahme des Körpereisens führen und Frauen früher und stärker von einem Eisenverlust aufgrund von Blutspenden

betroffen sind, vor allem weil sie schon von allem Anfang an einen kleineren Eisenvorrat im Körper haben [Abbildung 5: Verlauf Körper-eisen].

#### **6.1.2.4. Ferritin-Index**

Der Ferritin-Index kann die zu starke Belastung des Eisenhaushalts anzeigen (Tabelle 13). Thomas beschreibt ihn gar als besten Marker für die Identifikation eines funktionellen Eisenmangels [43].

Da der Ferritin-Index [43] und das Körper-eisen [38] aus denselben Messparametern, nämlich Ferritin und sTfR, hergeleitet werden, enthalten sie im Prinzip dieselbe Information über den Eisen-Haushalt eines Spenders. Sie ergeben ein deutlich zuverlässigeres Bild über alle vorhandenen Eisenreserven und erlauben eine Einschätzung des angepassten Metabolismus unter der Blutspende.

Bei beiden wird quasi der „Füllstand“ der Eisenspeicher angezeigt. Leere Eisenspeicher oder gar ein „Negativsaldo“ können eruiert werden. Ein Körper-eisen-Wert  $\leq 0\text{mg/kg}$  zeigt komplett entleerte Eisenspeicher an. Dieser Wert entspricht einem Ferritin-Index von  $\geq 3.7$  [51, 55] oder 3.8 [43] mit den von uns verwendeten Methoden. Beide zeigen das immanente Risiko einer Eisenmangelanämie an. Aufgrund der logarithmischen Skala des Ferritin-Index ist diese Differenz von 0.1 je nach Quelle ein vernachlässigbarer Unterschied. Diese Werte zeigen, dass bei einer weiteren Belastung des Eisenhaushalts in kurzer Zeit der Eintritt einer eisendepletierten Erythropoiese mit konsekutiver Eisenmangelanämie droht.

#### **6.1.3. Die wichtigsten Eisen-Parameter bei der Blutspende**

In der Tabelle 13 werden die wichtigsten Parameter zum Verhalten des Eisenhaushalts bei wiederholter Blutspende zusammengefasst. Nebst dem soeben besprochenen Körper-eisen und Ferritin-Index sind dies Alter, Geschlecht, Fleischkonsum und sportliche Aktivität.

Ich stelle fest, dass mit dem Alter und dem Geschlecht schon heute 2 dieser wichtigen Parameter erhoben werden, aber leider nicht für eine Voraussage bezüglich Robustheit gegenüber der Blutspende verwendet werden.

Es konnte gezeigt werden, dass es sich lohnen könnte, den Standard-Fragebogen durch Fragen zu Fleischkonsum und Sport zu erweitern und mindestens bei der ersten Spende (oder regelmässig) bei Blutspendern Ferritin und sTfR zu messen, da sich diese Parameter als Prädiktoren für das fortgesetzte Blutspenden bei der individuell gegebenen Eisenreserve erwiesen haben. Damit liesse sich der Schutz vor einem Eisenmangel für den Spender erhöhen und vor allem die Anzahl der

Rückweisungen zu minimieren. Zudem darf nicht vergessen werden, dass eine Rückweisung vor Ort sich demotivierend auf eine weitere Spendetätigkeit auswirkt [29].

Interessanterweise zeigt sich dem gegenüber, dass ein Hämatogramm oder gar ein automatisches, grosses Blutbild (Advia 120) bei der Blutspender-Evaluation wenig bis keine prädiktiven Schlüsse hinsichtlich Blutspende zulassen. Wohl weil der erwartete Peak der Retikulozyten-Response innert etwa 10 Tagen messbar ist und somit unser minimales Kontroll-Intervall von 3 Monate deutlich zu lang ist, um diesen Effekt noch finden zu können.

Im Anschluss bespreche ich einige Parameter vertieft, welche in Tabelle 13 hervorstechen:

**Alter:** Insbesondere bei Frauen nimmt Ferritin mit dem Alter zu und gleicht sich den Normwerten gleichaltriger Männer an. Somit gilt je älter eine Spenderin ist, desto grösser ist die Eisenreserve und damit die Robustheit gegenüber der Blutspende.

**Geschlecht:** Aus der Tabelle 5 wird ersichtlich, dass Frauen das grössere Risiko haben, einen Eisenmangel zu erleiden, da sie bei allen Parametern durchgehend tiefere Werte aufweisen, respektive beim Ferritin-Index entsprechend einen höheren Wert. Bei jeder Spende über die ganze Studiendauer haben Frauen gegenüber Männern eine kleinere Eisenreserve (Differenz Körpereisen:  $p < 0.001$ ).

Da die pro Blutspende entnommene Blutmenge bei beiden Geschlechtern gleich war (515ml) fällt der relative Eisenverlust für Frauen höher aus als für Männer. - Frauen sind durchschnittlich 17kg leichter als Männer, bei beiden Geschlechtern macht das Blut einen Gewichtsanteil von ca. 7% aus. Das bedeutet, dass Frauen im Durchschnitt 1.19 Liter weniger Blut haben. Bei einer angenommenen Hämoglobinkonzentration von 140g/l ist dies ein Handicap von rund 580mg Eisen.

Hinzu kommen die frauenspezifischen Verluste wie Menstruation, Geburten und der kleinere Fleischkonsum bei Frauen. Wobei allein für die menstruellen Blutverluste von einem medianen Blutverlust von 30ml pro Zyklus ausgegangen werden muss mit einer oberen Normgrenze von 60-80ml [82]. Die Variabilität der menstruellen Blutverluste ist somit gross. Auf ein Jahr gesehen ergibt sich also eine zusätzliche Belastung des Eisenstoffwechsels, die  $\frac{3}{4}$  bis zwei Blutspenden entspricht.

**Fleischkonsum:** Interessanterweise scheint die Anzahl Fleischproportionen pro Woche zwar wichtig zu sein für das Erreichen von 4 Spenden pro Jahr, dagegen

bleibt der Fleischkonsum ohne Einfluss auf einen Ferritin-Abfall unter 15ng/ml. Dies deutet auf eine Verschiebung des Eisens aus dem Speicherkompartiment und aus der enteralen Resorption direkt ins erythropoietische Kompartiment hin.

**Sport pro Woche:** Frauen die viel Sport machen, haben die Tendenz ( $p = 0.087$ , Beta: -0.111) seltener einen Ferritin-Abfall unter 15ng/ml zu erleiden.

In unserer Studie scheint Sport in moderater Form (median: 3.0 Stunden/ Woche) auf den Eisenstoffwechsel einen positiven Einfluss zu haben. In der Literatur konnte ich keine Hinweise finden, die dieses Phänomen einer verbesserten Eisenaufnahme bei moderatem Sport-Treiben theoretisch untermauern würden.

Wahrscheinlich sollte man für eine gezieltere Aussage bezüglich Sport und Eisenspiegel zusätzlich die Art der sportlichen Betätigung erfassen. Da z.B. Laufsport schon ab einer Stunde Dauer mittels einer „foot-strike-hemolysis“ eine Schädigung der Erythrozyten bewirken kann [83]. Auf Dauer und bei grossem Trainingsaufwand, kann Sport – unter Anderem über renale und gastrointestinale Verluste - zu einer Eisenmangelanämie führen [84-89]. Excessiver Sport hat somit eher einen negativen Einfluss auf die Eisenhomöostase – im Gegensatz zu moderater sportlicher Betätigung.

### **Blutbild aus Advia 120**

Da wir eine Analyse des Blutbildes mit Advia 120 binnen 6 Stunden sicherstellen konnten, sind unsere Hämatologie-Resultate mit anderen Studien [90] vergleichbar. Auffällig ist, dass die Parameter aus dem Hämatologie-Analyzer keine Voraussagekraft für die Toleranz von wiederholten Blutspenden haben (Tabelle 13). Dies ist wohl darauf zurückzuführen, dass Kontrollzeitpunkt mindestens 3 Monate nach einer Blutspende (vor der nachfolgenden Spende) lag und somit eine vorübergehende Retikulozytose durch die Maturation der Zellen schon weitgehend wieder verschwunden war.

### **Konsum von Nahrungssupplementen**

Der Konsum von Nahrungssupplementen ging in unseren Fragebogen ein, weil solche Zusätze häufig eingenommen werden, aber nicht standardmässig im Spender-Fragebogen erfragt werden. Zudem könnten sie potentiell förderlich sein für die Resistenz gegen Eisenmangel, deshalb wollten wir wissen, ob und wie viele der Blutspender Nahrungs-Supplemente zu sich nehmen und ob die regelmässige Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln einen signifikanten Einfluss auf den Eisenstoffwechsel hat, obwohl gezeigt werden konnte, dass z.B. die zusätzliche

Einnahme von Vitamin C langfristig keinen Einfluss auf den Eisenstoffwechsel hat [91]. Wie in der Untersuchung von Cook [91] zeigten Nahrungssupplemente keinen signifikanten Einfluss auf den Eisenstoffwechsel in unserer Untersuchung. Viele dieser Produkte sind frei verkäuflich und enthalten nebst Vitaminen auch Eisen. Es ist deshalb gut möglich, dass der von uns erhobene Anteil von 1/6 der Blutspender und einem knappen Drittel der Blutspenderinnen, die erklärt haben Supplemente einzunehmen, unterschätzt ist.

Eine weitere Unsicherheit bezüglich Eisenzufuhr besteht wohl bei den allgemeinen Ernährungsgewohnheiten, da heute viele Nahrungsmittel (z.B. Müesli auf Getreideflocken-Basis) mit Eisen und anderen Spurenelementen angereichert sind. Somit greift die alleinige Frage nach Vegetarismus um auf die Eisenzufuhr zu schliessen wohl etwas kurz. Es stimmt wohl dass das Eisen als Häm-Eisen (Fleisch), Nicht-Häm-Eisen (Gemüse) und aus Supplementen dem Körper zugeführt und von diesem unterschiedlich effizient aufgenommen wird [92]. Die genaue Menge der Supplemente lässt sich jedoch schwer beziffern. Dennoch ist die Frage nach Fleischkonsum berechtigt und wichtig, weil Häm-Eisen (Fleischesser) vom Darm leichter aufgenommen wird und bei Menschen in Industrieländern  $\frac{2}{3}$  des absorbierten Eisens ausmacht [93].

#### **6.1.3.1. Eintreten einer Anämie**

Die Entwicklung der Anämie ist ähnlich wie der Ferritin-Abfall bei den Frauen häufiger als bei Männern. Gesamthaft haben 15 Spender (7.3%) eine Anämie entwickelt, 12 Frauen und 3 Männer (11.7% vs 2.9%). Besteht bei einer Anämie der Verdacht auf einen Eisenmangel oder eine Eisenstoffwechselstörung, ist es wichtig zu wissen, wie viel Eisen gespeichert und wie gut die Erythropoiese mit Eisen versorgt ist. Thomas [49] schlägt dazu eine Abschätzung anhand des Serumferritins vor ( $1\mu\text{g/l}$  Ferritin = 8mg gespeichertes Eisen). Die Resultate in der IBIS-Studie zeigen jedoch, dass die Abschätzung des Anämie-Risikos via Ferritin allein dem Körpereisen oder Ferritin-Index unterlegen ist [s. Tabelle 10 und Tabelle 11].

Denn bei der multiplen Cox-Regression verschwindet die Bedeutung des Ferritins, welche in der univariaten Cox-Regression signifikant ist, und nur noch das Körpereisen weist eine Signifikanz bezüglich Anämie-Entwicklung auf ( $p = 0.009$ ).

#### **6.1.3.2. Voraussage-Wahrscheinlichkeit für Entwicklung einer Anämie**

Aufgrund unserer Daten leistet der Parameter „Körpereisen“ eine gute Voraussage für das Eintreten einer Anämie bei Fortführung der Blutspendetätigkeit. Egal ob beide



Geschlechter ( $p < 0.009$ ) oder nur die Frauen ( $p = 0.006$ ), betrachtet werden. Zusätzlich sind die Abnahme des venösen Hämoglobin-Wertes (beide Geschlechter,  $p = 0.031$ ) und des Hämatokrits (nur Frauen,  $p = 0.044$ ) prädiktiv [s. Tabelle 10 und Tabelle 11]. Gemäss den europäischen Vorschriften [25] können Hämoglobin-Wert und Hämatokrit bei der Zulassung zur Blutspende austauschbar herangezogen werden. Gemäss einer niederländischen Studie [94] ist das Geschlecht ein wesentlicher Modulator für die Voraussagekraft eines tiefen Hämoglobinwertes bezüglich Entwicklung einer Anämie durch Blutspenden. Es liess sich auch in unserer Studie das Geschlecht als Prädiktor für Anämie-Entwicklung finden.

### **6.1.3.3. Korrelationen zwischen verschiedenen Parametern**

#### **Anämie und tiefes Serum-Ferritin korrelieren stark miteinander**

„Anämie“ und „jemals Ferritin  $< 15 \text{ ng/ml}$ “ sind stark positiv miteinander assoziiert ( $p < 0.001$ ). Das heisst jemand mit einem tiefen Ferritin-Wert erleidet wahrscheinlicher eine Anämie. Da wenig Ferritin einen kleinen Eisenspeicher bedeutet, somit eine Zusatzbelastung für den Eisenhaushalt (wie z.B. eine Blutspende) ausreicht, um eine Anämie zu verursachen, ist dieser Zusammenhang leicht nachzuvollziehen.

Im Weiteren zeigt sich, dass die erreichte Spendenzahl und Blutparameter nicht miteinander korrelieren. In der IBIS-Studie wird ersichtlich, dass das Erreichen von 3 oder 4 Spenden nicht korreliert mit der Tatsache, ob ein Spender oder eine Spenderin jemals ein Ferritin unter  $15 \text{ ng/ml}$  oder gar eine Anämie hatte.

#### **6.1.3.4. Probleme während der Studie**

Sechs Spender verzichteten auf eigenen Wunsch, meist aus Bedenken wegen eines drohenden Eisenmangels, auf eine Weiterführung der IBIS-Studie, 4 Spender aufgrund der Empfehlung des Hausarztes.

Dies zeigt, dass möglicherweise Bedarf an Information bezüglich Blutspende und Eisenhaushalt zuhanden der Hausärzte vorhanden sein könnte. Ich denke, dass in der IBIS-Studie eine grössere Dunkelziffer dieser Art von Spendern besteht, da viele Spender, welchen vom Hausarzt zum Beispiel aufgrund von tiefen Ferritin-Werten vom Blutspenden abgeraten wird, schlicht nicht mehr erschienen, ohne uns den Grund mitzuteilen.

In der Abbildung 2 sind die Gründe für die Dropouts in der Studie dargestellt. Es zeigt sich dabei, dass das Nicht-Erscheinen zur nächsten Spende aufgrund von anderen als hämatologischen oder blutspende-spezifischen Gründen die häufigsten Drop-outs

darstellen. Sie sind bei beiden Geschlechtern in etwa gleich häufig und können deshalb als eine Art Hintergrundrauschen an Spenderverlusten angesehen werden. Um eine möglichst grosse Menge an Blutspendern über die Zeit motiviert zu halten, müssen auch die Spender mit speziellen Angeboten angesprochen werden (z.B. mit Blutspendeaktionen am Arbeitsort, verlängerten Öffnungszeiten im Spendezentrum oder einem Kinderhütendienst). Geeignete Massnahmen ergründen die Arbeiten von Götte [95, 96], die gezeigt haben, dass Spender zum einen intrinsisch, zum andern extrinsisch motiviert sind Blut zu spenden. Mit den Antworten aus der IBIS-Studie sind solche Massnahmen bezüglich Motivation jedoch nicht zu definieren.

Als nächsthäufiger Grund aus der IBIS-Studie auszuschneiden, erweist sich die Anämie und dies häufiger bei Frauen als bei Männern. Es könnte auch unter den ohne Begründung nicht-wiederkehrenden Spendern auch eine Gruppe geben, die aufgrund von Anämie-Symptomen (Müdigkeit, Leistungseinbusse, Konzentrationsschwäche) nicht zur Spende wiederkehren und somit fälschlich als „nicht-erschienen“ gezählt werden, statt als „anämisch“ nach der Spende.

Eine relevante Anzahl motivierte Spender zu halten, kann also am Besten mittels geschicktem Vorgehen beim Einladen oder durch Präventionsmassnahmen gegen Eisenmangelanämie erfolgen.

#### **6.1.3.5. Die Verteilung der Werte innerhalb der IBIS-Population**

Schon bei der allerersten Visite zum Blutspenden zeigt sich, dass die Frauen zu einem hohen Prozentsatz (> 25%) mit Ihrem Ferritin-Wert unterhalb der Referenzwerte (15ng/ml – 150ng/ml) unseres Testkits bleiben. Bei den Männern werden nur 5% unter dem Referenzwert (30ng/ml – 400 ng/ml) gefunden.

Die selektierte Population vornehmlich junger, gesunder Menschen enthält also schon vor der ersten Spende einen beträchtlichen Anteil von Menschen mit tiefen Eisenreserven. Dies entspricht der klassischen Betrachtung des Ferritins als Eisenspeichermarker.

Betrachtet man hingegen die Körpereisen-Werte anstelle des Ferritins, so haben vor der ersten Spende alle 103 Spender noch vorhandene Eisenspeicher (Körpereisen > 0mg/kg) und 90.3% der Spenderinnen. Nur 10 von 103 Spenderinnen haben einen negativen Körpereisen-Wert vor der 1.Spende. Also nur 9.7% der Frauen bei Betrachtung des Körpereisens im Gegensatz zu 25% bei alleiniger Betrachtung des Ferritin-Wertes liegen mit ihrem Eisenvorrat ausserhalb des Referenzwertes (Siehe grün schraffierte Fläche in Tabelle 14 und Tabelle 16).

Wird Ferritin als Richtwert für die Körpereisen-Speicher verwendet – was nicht ideal ist, aber doch eine recht gute Näherung bedeutet – liegt schon vor der ersten Spende ein beachtlicher Teil der Frauen unter dem Grenzwert von 15ng/ml. Jede Erhöhung dieses Grenzwertes wird die Population der „Kranken“ vergrössern, die sich aber trotz dem „ungenügenden“ Wert völlig gesund fühlen. Sich gesund zu fühlen ist gleichermassen eine Voraussetzung für die Zulassung zur Blutspende (Frage 3 des allgemeinen Spenderfragebogens). Deshalb erachte ich eine Erhöhung des Ferritin-Grenzwertes von 20 auf 50ng /ml wie sie von Schaub [76] empfohlen wird als nicht vertretbar, wird damit doch über 1/4 der beschwerdefreien Frauen im Menstruationsalter artifiziell in den Bereich eines behandlungsbedürftig tiefen Ferritin-Wertes verschoben.

Wird die gesamte IBIS-Population inklusive Dropouts betrachtet steigt der sTfR-Wert bei den Frauen signifikant ( $p < 0.001$ ) und kontinuierlich von 2.68ng/ml vor der ersten Spende im Median auf 3.36ng/ml vor der 4. Spende an. Dies zeigt dass das Erythron einen gesteigerten Eisenbedarf hat. Bei den Männern bleibt der sTfR-Wert über die ganze Studiendauer im Bereich von 2.68ng/ml bis 2.90ng/ml stabil. Über die ganze Studie betrachtet ergibt sich aber trotzdem ein signifikanter Anstieg des sTfR ( $p = 0.036$ ). Auch nimmt die Streuung der Werte bei den Frauen zu, während sie bei den Männern praktisch unverändert bleibt und dies obwohl die Fallzahl mit jedem Spendezeitpunkt abnimmt.

#### **6.1.3.6. Voraussage für Wiederkehr für 4 Spenden in 1 Jahr**

Mit diesen Berechnungen lässt sich voraussagen wie gross die Wahrscheinlichkeit ist, dass ein Spender 4 Spenden im Jahr verträgt.

Nach dem in „Material und Methoden“ beschriebenen Prinzip wurden konkrete Voraussagen für das Erreichen von 4 Spenden im Jahr für einige IBIS-Spender berechnet (s. Tabelle 7). Dabei wurde vorausgesetzt, dass die Motivation für das fortgesetzte Blutspenden während der ganzen Studiendauer unverändert geblieben ist. Allerdings ist dies eine zu optimistische Annahme wie die Analyse der Dropouts gezeigt hat (siehe Abbildung 2). Annäherungsweise kann jedoch mit den Spendern welche die Studie abgeschlossen haben, eine Analyse der Voraussagekraft einzelner Selektionskriterien vorgenommen werden. So kann bei Beginn der

Blutspendetätigkeit eines konkreten Spenders die Wahrscheinlichkeit errechnet werden, dass er 4 mal pro Jahr zur Spende kommt.

Flegel [54] entwarf einen Voraussage-Score aus der Anzahl von vorausgegangenen Blutspenden auf die Spendetätigkeit in der Zukunft mit einer AUC in der ROC Analyse von 0.68. Auch er findet in der Spenderpopulation ein ausgeglicheneres Verhältnis bei den Neuspendern und deutlich mehr Männer bei den Mehrfachspendern [54].

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Spender aus dem IBIS-Kollektiv zu 4 Spenden im Jahr erscheint beträgt im Mittel 21% (Tabelle 7). Also etwas weniger als die 33% Rückkehrer bei Neuspendern, welche Flegel in seiner Studie über die Rückkehr zur Spende von Quarantäne-Plasma-Spendern beobachtet hat [54]. So können wir feststellen, dass die Rückkehr zur Spende von IBIS-Spendern zwar niedriger aber nicht grundsätzlich verschieden ist von anderen Erhebungen.

## **Ausblick**

Die Daten, die in dieser Dissertation verwendet werden sind Routine-Analysen in normalen medizinischen Laboratorien und könnten deshalb mit vernünftigem Aufwand in einem Blutspendezentrum implementiert werden.

Noch nicht im Routine-Labor erhältlich ist die Analyse von Hepcidin, das wir nebst Erythropoietin, an einem Grossteil der IBIS-Spenden auch analysiert haben. Wir liessen unsere Untersuchungen bei einem führenden US-amerikanischen Labor [28] durchführen. Dabei zeigte sich, dass der Abfall des Körpereisens parallel verläuft mit dem Abfall des Hepcidin [26]. Wir konnten auch einen Hinweis darauf finden, warum Frauen häufiger eine Anämie entwickeln. Sie haben schon von Anbeginn einen tieferen Hepcidin-Wert, den sie nicht so stark senken können wie Männer, weil Hepcidin-Werte unter Null nicht möglich sind. Bei erhöhter Eisen-Nachfrage im Körper sinkt Hepcidin, wodurch die enterale Eisen-Aufnahme und die Eisen-Freigabe aus den Reserve-Pools (Makrophagen, Hepatozyten) vergrössert wird. Einen relevanten Hepcidin-Abfall zeigen Spender auch über längere Zeiträume bei maximaler Blutspenden-Zahl [78]. Weil Männer als Ausgangswert bei der 1.Spende mehr Hepcidin haben als Frauen, können sie dieses auch stärker senken (Ausgangswert  $\rightarrow 0$ ) und können so die Eisenaufnahme ausgeprägter steigern als Frauen. Trotz sinkendem Hepcidin, stieg der EPO-Wert in der Auswertung von 2009 nicht an [26]. Erythropoietin steigt dagegen an bei langfristigeren Sauerstoff-

Mangelzuständen (> 12 Stunden: z.B. Höhengaufenthalt). Da Blutspender normalerweise keinem zusätzlichen Sauerstoffmangel ausgesetzt sind, bleibt ihr EPO-Spiegel konstant.

Da Hepcidin der zentrale Regulator des Eisenstoffwechsels ist, wäre eine Blutspende-Zulassung aufgrund des Hepcidin-Wertes denkbar, aber heute noch zu teuer und aufwändig, da Hepcidin im Routine-Labor noch nicht gemessen werden kann.

Nach einer Blutspende sinkt Hepcidin sehr schnell (innerhalb 1h) und zeigt eine schnelle Aufhebung der hemmenden Wirkung von Hepcidin auf das Knochenmark mit konsekutiver Steigerung der Erythropoiese.

Daraus folgt, dass ein tiefer Ferritin-, respektive Körpereisen-Wert bei gut eisen-versorgtem Erythron einer physiologischen (normalen) Anpassung an den Eisenverlust durch Blutspenden entspricht. Rosvik [62] unterstützt diese Hypothese implizit, indem er beschreibt, dass Blutspender erst bei einem Ferritin unter 50ng/ml von einer Eisensubstitution profitierten.

Als Zukunfts-Vision liesse sich eine Zulassung zur nächsten Blutspende durch Messung des Hepcidin-Abfalls 1 Stunde nach der Spende vorstellen. Je grösser dieser Hepcidin-Abfall, umso rascher werden die Eisenreserven aufgefüllt.

Eine Vision, die aber aufgrund der Kosten und der Erhältlichkeit eines Hepcidin-Tests frühestens mittelfristig realisierbar ist.

In deutlich kürzerer Zeit liesse sich als Resultat der IBIS-Studie die Blutspende-Zulassung über Alter, Geschlecht und Körpereisen realisieren. Da die Voraussagekraft der untersuchten Parameter bezüglich Erreichen von 3 oder 4 Spenden, Abfall des Ferritin < 15 oder Entwicklung einer Anämie hauptsächlich bei dem Geschlecht und Alter der Spender, Körpereisen und Ferritin-Index kumuliert (s. Tabelle 13). Da die letztgenannten im Prinzip die gleiche Aussage machen, liesse sich verkürzt sagen, dass Körpereisen der wichtigste zu beachtende Labor-Parameter ist, auf welchen durch Veränderung des Spenden-Intervalls oder durch Eisensubstitution eingewirkt werden kann. Geschlecht und Alter sind zwar prädiktiv, aber nicht beeinflussbar.

Eine Studie auf diesen drei Standbeinen wäre in meinen Augen verlockend, da sie den Schutz des Spenders hoch einschätzt, die Effizienz der Spendereinladung verbessert und der Notwendigkeit genügend Blutprodukte zu produzieren auch Rechnung trägt. Es würde mich freuen, wenn in einer weiteren Dissertation am ZHBSD dieser Fragestellung auf den Grund gegangen würde.

Daraus folgernd müsste eigentlich die Zulassung zur Blutspende nach Eisenreserven gesteuert werden und nicht nach Unterschreiten von Hämoglobin-Werten, da die Anämie erst bei schon entleerten Eisenspeichern auftritt

Um die Befunde aus der IBIS-Studie zu verifizieren wäre eine Studie interessant, die bei Blutspendern das Eintreten einer Anämie mit fortgesetzter Spendetätigkeit überprüft und 2 Spende-Zulassungs-Arme hat. 1. Zulassung durch Geschlecht, Alter und Körpereisen. Also eine Zulassung zur Blutspende nach Eisenreserven gesteuert und nicht nach Unterschreiten von Hämoglobin-Werten (gemäss Tabelle 13); 2. Zulassung durch Geschlecht und Hämoglobin (wie bis anhin üblich). Dies würde Aufschluss darüber geben, ob der grössere Aufwand bei der Messung des Körpereisens gerechtfertigt wird durch eine verbesserte Vermeidung von Anämien bei den Blutspendern.


Da Frauen früher und stärker von einem Eisenverlust aufgrund von Blutspenden betroffen sind, vor allem weil sie schon von allem Anfang an einen kleineren Eisenvorrat im Körper haben [Abbildung 5: Verlauf Körpereisen], könnte diese grobe Einteilung schon ausreichen, um den Spenderinnen-Verlust durch Anämie einzudämmen.

## 7. Appendix

enthält Werkzeuge zur Durchführung der Studie:

### Standard Fragebogen für Blutspender beim ZHBSD

www.zhbsd.ch → Formulare & Dokumente → Neuspender Fragebogen und Informationsblatt



**BLUTSPENDE ZÜRICH**  
www.blutspendezurich.ch

EDV-Eingabe: ja ☐  
 Kontrolle Datum: Visum:

### Neuspenderin/Neuspender

Name: \_\_\_\_\_

Vorname: \_\_\_\_\_

Mädchenname: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum:

Geschlecht: ☐ M ☐ F

Beruf: \_\_\_\_\_

Privatadresse: \_\_\_\_\_

Postleitzahl:     Ort: \_\_\_\_\_

Telefon P: \_\_\_\_\_ Mobil: \_\_\_\_\_

Telefon G: \_\_\_\_\_

E-Mail: \_\_\_\_\_

Körpergewicht: \_\_\_\_\_ kg

Grösse: \_\_\_\_\_ cm

Entnahmenummer:

Wir danken Ihnen im Namen der Patientinnen und Patienten für Ihr Interesse am Blutspenden und heissen Sie beim Zürcher Blutspendedienst SRK herzlich willkommen.

Bitte lesen Sie zuerst das beigefügte Informationsblatt und füllen Sie erst am Tag der Blutspende den Fragebogen (Folgeseiten) mit blauem oder schwarzem Kugelschreiber aus. Bei Unklarheiten rufen Sie uns bitte an.

Vom Entnahmepersonal auszufüllen. Personenidentifikation: i.O. ☐ nein ☐ Visum: ☐

Blutdruck <input type="text"/> <small>max. 180/110 min. 100/50</small>	Temperatur <input type="text"/> <small>max. 38°</small>	Visum <input type="text"/>	Extra <input type="text"/>	ACD <input type="text"/>	Ausw. <input type="text"/>	Arzt <input type="text"/>	RW <input type="text"/>
Puls <input type="text"/> <small>max. 100 min. 50</small>	HB <input type="text"/> <small>F 125–165 M 135–185</small>	Visum <input type="text"/>	Gewicht <input type="text"/>	Grösse <input type="text"/>	KK <input type="checkbox"/>	ME <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mRö <input type="checkbox"/> oRö

Phlebotomistin <input type="text"/>	Beginn <input type="text"/>	Ende <input type="text"/>	Entn.-Dauer/Visum <input type="text"/>	Entn.-Menge <input type="text"/>	Lot-Nummer <input type="text"/>
--	--------------------------------	------------------------------	---	-------------------------------------	------------------------------------

**Bemerkungen:**  
  
  
  
  

Visum: \_\_\_\_\_



## Appendix 1: IBIS-Fragebogen

**IBIS-Fragebogen**

**Sehr geehrte Spenderin, sehr geehrter Spender,**

Im Rahmen einer Untersuchung des Einsen Haushaltes bei Blutspendern möchten wir Sie um die Beantwortung einiger zusätzlicher Fragen bitten.

**1. Wann haben Sie das letzte Mal Blut gespendet?**

☐ noch nie gespendet

Letztmals gespendet am \_\_\_\_\_ (Monat/Jahr);

in \_\_\_\_\_ (Ortschaft)

**2. Fühlten Sie sich in den letzten 3 Monaten häufiger müde?**

A ☐ nein

B ☐ ja

Falls „ja“: ☐ unausgeschlafen

☐ unkonzentriert

☐ \_\_\_\_\_

C falls „ja“: Worauf führen Sie den Leistungsknick zurück ?

☐ körperliche Beschwerden/Krankheit

☐ psychische Beschwerden/Krankheit

☐ berufliche Belastungssituation

☐ Belastungssituation im privaten Umfeld

☐ anderes \_\_\_\_\_

☐ keine Ahnung

**3. Wie sind Ihre Essensgewohnheiten ?**

A ☐ ich esse Fleisch → \_\_\_\_\_ mal / Woche

☐ ich esse ausschliesslich vegetarisch

B Ich nehme Nahrungsmittelergänzung (Vitaminpräparate, Spurenelementpräparate)   
 **≥ 3 mal/Woche** zu mir: ja ☐ nein ☐

Falls „ja“ bitte Präparatname angeben \_\_\_\_\_

**4. Wie viele Stunden Sport machen Sie pro Woche im Durchschnitt? \_\_\_\_\_ h/Woche**

**5. \_\_\_\_\_ NUR für Spenderinnen \_\_\_\_\_**

**Angaben zur Regelblutung (Menstruationsanamnese)**

A **Erste Regelblutung** (Menarche) im Alter von \_\_\_\_\_ Jahren

B **Letzte Regelblutung** (Menopause) im Alter von \_\_\_\_\_ Jahren

C **Abstand zwischen den Regelblutungen** \_\_\_\_\_ Tage   
 (Menstruationszyklus)

D **Dauer der Regelblutung** \_\_\_\_\_ Tage   
 (Mensesdauer)

E **Intensität der Regelblutung**

☐ leicht

☐ normal

☐ stark (es gehen Blutgerinnsel ab)

F **Geburten**

Anzahl der Kinder \_\_\_\_\_

Letzte Geburt am \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ (Tag/Monat/Jahr)

G **Schwangerschaftsverhütung** (Kontrazeption)

☐ keine

☐ medikamentöse Verhütung

(„Pille“, „Minipille“, Pflaster, Pille danach“, Hormonspirale, Implantat etc.)

☐ mechanische Verhütung

(Kondom, Spirale, Vaginalring etc.)

**6. Einverständnis**

(Die Einverständniserklärung zur IBIS-Studie wird im Rahmen der ersten Spende beim Zürcher Blutspendedienst SRK, und Studienteilnahme, unterschrieben → separates Blatt)



## Appendix 2: Einverständniserklärung

### Aufnahme in IBIS-Studie

(Iron Balance In Sequential Blood Donors)

Zurzeit läuft am Blutspendezentrum Zürich und Limmattal (Schlieren) im Rahmen einer Dissertation eine Studie zum Eisenhaushalt bei Neuspendern, d.h. Blutspender die noch nie oder seit mindestens zwei Jahren nicht mehr Blut gespendet haben.

Wir möchten beobachten, wie und ob sich der Eisenhaushalt eines Blutspenders im Laufe eines Jahres verändert. Weiter möchten wir wissen, wie Menschen die zu einem Eisenmangel neigen früher erfasst werden können als mit den heute beim Blutspenden üblichen Methoden (Fingerstich und Hämoglobin-Messung). Somit könnten wir eventuell auch die Anzahl Rückweisungen vermindern (Anreise und dann keine Spende möglich).

Für die Dauer der Studie werden wir deshalb bei jeder Blutspende bei Ihnen zusätzlich zu den üblicherweise abgenommenen Probenröhrchen weitere 25 ml Blut abnehmen, wozu Sie jedoch nicht erneut gestochen werden müssen. (Blutverlust 515ml statt 490ml)

Wir werden folgende Labor-Daten zusätzlich erheben, welche zur Beurteilung des Eisenstoffwechsels in Ihrem Körper herangezogen werden können:  
Blutbild maschinell, Ferritin im Serum, C-reaktives Protein, Transferrinsättigung, Löslicher Transferrinrezeptor, Retikulozytenindizes. Zudem bitten wir Sie, den IBIS-Fragebogen auszufüllen und kurz auf die Waage zu steigen, um ihr aktuelles Gewicht zu messen.

Ihre Daten werden nur in anonymisierter für die Studie verwendet. Alle Daten, die Rückschlüsse auf Ihre Persönlichkeit erlauben, unterstehen selbstverständlich der ärztlichen Schweigepflicht.

Ich bestätige, mit der Studienteilnahme einverstanden zu sein und mit dem Spenderarzt ein Aufklärungsgespräch über Risiken und Nebenwirkungen der IBIS-Studie gehabt zu haben.

Ort:.....Datum:.....

Name:.....Vorname:.....GebDat:.....

Unterschrift:.....

### Appendix 3: Votum der kantonalen Ethik-Kommission

#### Kantonale Ethik-Kommission Zürich (KEK)



Dr. med. B. M. Frey  
Direktor/Chefarzt  
Blutspende Zürich  
Rütistrasse 19  
8952 Schlieren

Unsere Referenz: nh / bmu

Zürich, 26. März 2010

#### Kantonale Ethikkommission (KEK)

Präsident  
Prof. Dr. Robert Maurer  
UniversitätsSpital Zürich  
Sonneggstrasse 12  
8091 Zürich  
Tel. +41 (0)44 255 59 60  
Fax +41 (0)44 255 44 12  
robert.maurer@kaz.zh.ch

Juristischer Sekretär  
lic. iur. et theol. Niklaus Herzog  
Tel. +41 (0)44 255 59 60  
Fax +41 (0)44 255 44 12  
niklaus.herzog@kaz.zh.ch

#### KEK-StV-Nr. 03/10 IBIS-Studie (Iron Balance In Sequential Blood Donors)

Sehr geehrter Herr Dr. Frey

Besten Dank für die Zustellung des obgenannten Forschungsprojekts mit Email vom 24. Februar 2010. Es handelt sich um eine Studie, die im Sinne der aktuell geltenden Gesetzgebung von der Kantonalen Ethikkommission vor Studienbeginn hätte bewilligt werden müssen. Infolge dessen kann die Kantonale Ethikkommission Zürich ex post keine förmliche Bewilligung mehr ausstellen. Nach Überprüfung der Studie kann jedoch festgestellt werden, dass die Durchführung dieser Studie aus ethischer Sicht unbedenklich ist.

Mit freundlichen Grüssen

lic. iur. et theol. Niklaus Herzog  
Juristischer Sekretär KEK

Kopien:

- Prof. Dr. med. R. Maurer, Präsident KEK
- Dr. W. Pletscher, Vize-Präsident

## 8. Referenzen

1. Reedy, C.J., Gibney, B. R., *Heme protein assemblies*. Chem Rev, 2004. **104**(2): p. 617-49.
2. *Wikipedia - Hemeprotein*. Available from: <http://en.wikipedia.org/wiki/Hemeprotein>.
3. Andrews, N.C., *Disorders of iron metabolism*. N Engl J Med, 1999. **341**(26): p. 1986-95.
4. De Domenico, I., D. McVey Ward, and J. Kaplan, *Regulation of iron acquisition and storage: consequences for iron-linked disorders*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2008. **9**(1): p. 72-81.
5. G. Löffler, P.P., ed. *Biochemie & Pathobiochemie*. 7 ed. 2003, Springer Verlag: Berlin.
6. Lodemann, P., Schorer, G., Frey, B. M., *Wrong molar hemoglobin reference values-a longstanding error that should be corrected*. Ann Hematol, 2010. **89**(2): p. 209.
7. *Wikipedia - Hämoglobin*. Available from: <http://de.wikipedia.org/wiki/Hämoglobin>.
8. Renz, H., *Praktische Labordiagnostik*. 1 ed. 2009, Berlin: de Gruyter.
9. Martius, F., *Eisenmangel ohne Anämie – ein heisses Eisen?* Schweiz Med Forum, 2009. **9**(15-16).
10. Streuli, R.A., *Ferrum bonum et laudabile (lucrosumque)*. Schweiz Med Forum, 2008. **8**(32): p. 563.
11. *Eisen ist zum Denken da*, in *sprechstunde doktor stutz*. 2009.
12. *Eisenmangel, ein verkanntes Leiden*, in *Schweizerfamilie*. 2009.
13. Gonseth, A., *Blutspenden ja oder nein?*, in *FIT for LIFE*. 2010.
14. Finch, S., Haskins, D., Finch, C. A., *Iron metabolism; hematopoiesis following phlebotomy; iron as a limiting factor*. J Clin Invest, 1950. **29**(8): p. 1078-86.
15. Thomas, L., ed. *Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. 5. ed. 1998, TH-Books: Frankfurt.
16. B. Neumeister, I.B., H. Liebich, B.O. Böhm, *Klinikleitfaden Labordiagnostik*. 3. ed. 2003, München: Urban&Fischer.
17. Adams, P.C., et al., *Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population*. N Engl J Med, 2005. **352**(17): p. 1769-78.
18. Murray-Kolb, L.E., Beard, J. L., *Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women*. Am J Clin Nutr, 2007. **85**(3): p. 778-87.
19. Valenti, L., Fracanzani, A. L., Dongiovanni, P., Bugianesi, E., Marchesini, G., Manzini, P., Vanni, E., Fargion, S., *Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: evidence from a case-control study*. Am J Gastroenterol, 2007. **102**(6): p. 1251-8.
20. Zacharski, L.R., Chow, B. K., Howes, P. S., Shamayeva, G., Baron, J. A., Dalman, R. L., Malenka, D. J., Ozaki, C. K., Lavori, P. W., *Reduction of iron stores and cardiovascular outcomes in patients with peripheral arterial disease: a randomized controlled trial*. JAMA, 2007. **297**(6): p. 603-10.
21. Zacharski, L.R., Ornstein, D. L., Woloshin, S., Schwartz, L. M., *Association of age, sex, and race with body iron stores in adults: analysis of NHANES III data*. Am Heart J, 2000. **140**(1): p. 98-104.
22. Lodemann, P., *Hämoglobin-Konzentration Tetrameres Problem*. Laborjournal, 2009(9).
23. Lustig, A., *Briefe an die Redaktion; Leserbrief zu Hämoglobin-Konzentration - Tetrameres Problem*. Laborjournal, 2009(12).
24. Zeis, B., *Brief an die Redaktion, Hämoglobin-Konzentration - Tetrameres Problem*. Laborjournal, 2009(11).

25. *Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, Recommendation No. R (95) 15.* 13. ed, ed. C.o. Europe. 2007.
26. G. Schorer, G.B., R. Darnuzer, M. Westerman, B. M. Frey, *Iron Balance In Repeat Blood Donors – The Role Of Heparidin*. 2009: 42. Jahreskongress DGTI, Rostock.
27. G. Schorer, G.B., R. Darnuzer, M. Westerman, B. M. Frey, *Sequential Blood Donation Decreases Total Body Iron Stores and Serum Heparidin*. 2009: 77. Jahresversammlung der SGIM, Basel.
28. Intrinsic\_LifeSciences. *Welcome to Intrinsic LifeSciences*. Intrinsic LifeScience The BioIron Company © 2009 [cited 2011 13.06.2011]; Available from: <http://www.intrinsiclifesciences.com/>.
29. Halperin, D., Baetens, J., Newman, B., *The effect of short-term, temporary deferral on future blood donation*. Transfusion, 1998. **38**(2): p. 181-3.
30. SRK, B., *Vorschriften Blutspendedienst SRK; Kapitel 17 C): Spezielle Bedingungen für unterschiedliche Spendearten*, B. SRK, Editor. 2008.
31. Magnussen, K., *European Studies on Iron Replacement for Blood Donors - Prospective Study on Low Hemoglobin Donors 7.1.05 – 7.1.06*. 2008, FDA / Blood Products Advisory Committee, 92nd Meeting, September 10-11: Rockville, MD.
32. Magnussen, K., Bork, N., Asmussen, L., *The effect of a standardized protocol for iron supplementation to blood donors low in hemoglobin concentration*. Transfusion, 2008. **48**(4): p. 749-54.
33. Stoltzfus RJ, M.L., Black RE, ed. *Iron Deficiency Anemia*. Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors, ed. M. Ezzati, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL. Vol. 1. 2004, World Health Organization: Geneva. 163–209.
34. O. Ochmann, K.H., B.M. Frey, *Iron Balance in Young Blood Donors: is the Latent Iron Deficiency Syndrom (LIDS) Universal?* 2007, Forum Med. Suisse: 40 Jahreskongress DGTI, Friedrichshafen. p. 73 S.
35. SRK, B., *Vorschriften Blutspendedienst SRK, Kapitel 18A): Spezifikationen: Vollblut und Erythrozytenkonzentrate*, B. SRK, Editor. 2007, Blutspendedienst SRK.
36. *EDGE BLOOD*, Inlog SA: Lyon, Frankreich.
37. *EDGE LAB*, I. SA, Editor: Lyon, Frankreich
38. Cook J. D., F.C.H., Skikne B. S., *The quantitative assessment of body iron*. Blood, 2003. **101**(9): p. 3359-64.
39. Pfeiffer, C.M., et al., *Evaluation of an automated soluble transferrin receptor (sTfR) assay on the Roche Hitachi analyzer and its comparison to two ELISA assays*. Clin Chim Acta, 2007. **382**(1-2): p. 112-6.
40. Flowers, C.H., et al., *The clinical measurement of serum transferrin receptor*. J Lab Clin Med, 1989. **114**(4): p. 368-77.
41. Sari, M., et al., *Estimating the prevalence of anaemia: a comparison of three methods*. Bull World Health Organ, 2001. **79**(6): p. 506-11.
42. *Advia ® 2120 Hematology System Operator's Guide: Hemoglobin Method V1.00.00*. 2003, Bayer HealthCare LLC.
43. Thomas, C., Thomas, L., *Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency*. Clin Chem, 2002. **48**(7): p. 1066-76.
44. *Die Kunst der Hämatologie, Advia® 120 hematology system*, Bayer HealthCare, Bayer Vital Diagnostika.
45. Radtke, H., et al., *Rapid identification of iron deficiency in blood donors with red cell indexes provided by Advia 120*. Transfusion, 2005. **45**(1): p. 5-10.
46. Harrison, C.N., et al., *Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis*. Br J Haematol, 2010. **149**(3): p. 352-75.

47. Bothwell T, C.R., Cook JD, Finch CA. , *Iron metabolism in man*. 1979, Blackwell Scientific: Oxford. p. 1–576.
48. Walters, G.O., F.M. Miller, and M. Worwood, *Serum ferritin concentration and iron stores in normal subjects*. J Clin Pathol, 1973. **26**(10): p. 770-2.
49. Thomas, L., Thomas, C., [*Anemia in iron deficiency and disorders of iron metabolism*]. Dtsch Med Wochenschr, 2002. **127**(30): p. 1591-4.
50. Kolbe-Busch, S., Lotz, J., Hafner, G., Blanckaert, N. J., Claeys, G., Togni, G., Carlsen, J., Roddiger, R., Thomas, L., *Multicenter evaluation of a fully mechanized soluble transferrin receptor assay on the Hitachi and cobas integra analyzers. the determination of reference ranges*. Clin Chem Lab Med, 2002. **40**(5): p. 529-36.
51. Frey B.M., R.A., Hardegger K., Bachmann G., Kuhn C., Schmid I., Wägli F., Ochmann O., *Iron Balance Remains Stable in Life-long Blood Donors*. 2007, Forum Med. Suisse: 40. Jahreskongress DGTI, Friedrichshafen. p. 78 S.
52. Punnonen, K., K. Ijala, and A. Rajamaki, *Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency*. Blood, 1997. **89**(3): p. 1052-7.
53. Skikne, B.S., Flowers, C. H., Cook, J. D., *Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency*. Blood, 1990. **75**(9): p. 1870-6.
54. Flegel, W.A., Besenfelder, W., Wagner, F. F., *Predicting a donor's likelihood of donating within a preselected time interval*. Transfus Med, 2000. **10**(3): p. 181-92.
55. Frey, B.M., *Eisendepletion: Praktisches Vorgehen aus dem Alltag*. 2009, SVTM / Blutspendedienst SRK: Lugano.
56. S. Ritter, e.a., *Blutspenderpopulationen in Deutschland: Demographie und Spendeaktivität*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz, 2008(51): p. 915–925.
57. Chua, A.C., Graham, R. M., Trinder, D., Olynyk, J. K., *The regulation of cellular iron metabolism*. Crit Rev Clin Lab Sci, 2007. **44**(5-6): p. 413-59.
58. Fielding, J., C. Karabus, and G.M. Brunstrom, *Storage iron depletion in male blood donors: its significance for iron status in women*. J Clin Pathol, 1968. **21**(3): p. 402-5.
59. Newman, B., *Iron depletion by whole-blood donation harms menstruating females: the current whole-blood-collection paradigm needs to be changed*. Transfusion, 2006. **46**(10): p. 1667-81.
60. Brittenham, G., *persönliche Korrespondenz über akzidentelle Eisenintoxikation*. 2009.
61. Gordeuk, V.R., Brittenham, G. M., Hughes, M. A., Keating, L. J., *Carbonyl iron for short-term supplementation in female blood donors*. Transfusion, 1987. **27**(1): p. 80-5.
62. Rosvik, A.S., Hervig, T., Wentzel-Larsen, T., Ulvik, R. J., *Effect of iron supplementation on iron status during the first week after blood donation*. Vox Sang, 2010. **98**(3 Pt 1): p. e249-56.
63. Verdon, F., et al., *Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial*. BMJ, 2003. **326**(7399): p. 1124.
64. WHO, *Iron Deficiency Anaemia; Assessment, Prevention, and Control*, in *A guide for programme managers*. 2001, World Health Organization: Geneva.
65. Brittenham, G.M., Danish, E. H., Harris, J. W., *Assessment of bone marrow and body iron stores: old techniques and new technologies*. Semin Hematol, 1981. **18**(3): p. 194-221.
66. Addison, G.M., Beamish, M. R., Hales, C. N., Hodgkins, M., Jacobs, A., Llewellyn, P., *An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload*. J Clin Pathol, 1972. **25**(4): p. 326-9.
67. Worwood, M., *Ferritin in human tissues and serum*. Clin Haematol, 1982. **11**(2): p. 275-307.

68. Spyckerelle, Y., et al., [Strategy for serum ferritin measurement in 16 to 45 year old women in health screening centers]. *Ann Biol Clin (Paris)*, 2000. **58**(1): p. 61-70.
69. Schleiffenbaum, B.E., et al., *Unexpected high prevalence of metabolic disorders and chronic disease among young male draftees--the Swiss Army XXI experience*. *Swiss Med Wkly*, 2006. **136**(11-12): p. 175-84.
70. Pynaert, I., De Bacquer, D., Matthys, C., Delanghe, J., Temmerman, M., De Backer, G., De Henauw, S., *Determinants of ferritin and soluble transferrin receptors as iron status parameters in young adult women*. *Public Health Nutr*, 2009. **12**(10): p. 1775-82.
71. Raetzo A, R.A., ed. *Alltagsbeschwerden, Diagnostische und therapeutische Strategien in der allgemeinmedizinischen Praxis*. ed. A.R. Marc-Andre Raetzo. 1998, Huber: Bern.
72. Ennen, J.C., Emrich, H.M., Dietrich, D. E., *Die Eisenmangelanämie des geriatrischen Patienten*. *European Journal of Geriatrics*, 2006. **8**(4): p. 189-304.
73. Beard, J.L., Connor, J. R., *Iron status and neural functioning*. *Annu Rev Nutr*, 2003. **23**: p. 41-58.
74. Bourre, J.M., *Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients*. *J Nutr Health Aging*, 2006. **10**(5): p. 377-85.
75. Mainous, A.G., 3rd, J.M. Gill, and C.J. Everett, *Transferrin saturation, dietary iron intake, and risk of cancer*. *Ann Fam Med*, 2005. **3**(2): p. 131-7.
76. Schaub, B.S., *Das Eisenmangelsyndrom, Diagnostik und Therapie*. *Ars Medici*, 2006(1): p. 18-22.
77. Fehr J., F.B., Schleiffenbaum B., Krayenbühl P. A., Kapanci C., von Orelli F., [Diagnosis and treatment of iron deficiency without anaemia]. *Praxis (Bern 1994)*, 2009. **98**(24): p. 1445-51.
78. Mast, A.E., Foster, T. M., Pinder, H. L., Beczkiewicz, C. A., Bellissimo, D. B., Murphy, A. T., Kovacevic, S., Wroblewski, V. J., Witcher, D. R., *Behavioral, biochemical, and genetic analysis of iron metabolism in high-intensity blood donors*. *Transfusion*, 2008. **48**(10): p. 2197-204.
79. Suominen, P., et al., *Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits*. *Blood*, 1998. **92**(8): p. 2934-9.
80. Cook, J.D., *Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia*. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2005. **18**(2): p. 319-32.
81. Dati, F., et al., *Consensus of a group of professional societies and diagnostic companies on guidelines for interim reference ranges for 14 proteins in serum based on the standardization against the IFCC/BCR/CAP Reference Material (CRM 470)*. *International Federation of Clinical Chemistry. Community Bureau of Reference of the Commission of the European Communities. College of American Pathologists*. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, 1996. **34**(6): p. 517-20.
82. Hallberg, L., et al., *Menstrual blood loss--a population study. Variation at different ages and attempts to define normality*. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1966. **45**(3): p. 320-51.
83. Telford, R.D., et al., *Footstrike is the major cause of hemolysis during running*. *J Appl Physiol*, 2003. **94**(1): p. 38-42.
84. Eichner, E.R., *Runner's macrocytosis: a clue to footstrike hemolysis. Runner's anemia as a benefit versus runner's hemolysis as a detriment*. *Am J Med*, 1985. **78**(2): p. 321-5.
85. Stewart, J.G., et al., *Gastrointestinal blood loss and anemia in runners*. *Ann Intern Med*, 1984. **100**(6): p. 843-5.

86. Chatard, J.C., et al., *Anaemia and iron deficiency in athletes. Practical recommendations for treatment*. Sports Med, 1999. **27**(4): p. 229-40.
87. Dang, C.V., *Runner's anemia*. JAMA, 2001. **286**(6): p. 714-6.
88. Valle, J., et al., *Ileal ulcers in a long-distance runner diagnosed by capsule endoscopy*. Rev Esp Enferm Dig, 2004. **96**(11): p. 801-2.
89. Peeling, P., et al., *Athletic induced iron deficiency: new insights into the role of inflammation, cytokines and hormones*. Eur J Appl Physiol, 2008. **103**(4): p. 381-91.
90. Kotisaari, S., et al., *The Advia 120 red blood cells and reticulocyte indices are useful in diagnosis of iron-deficiency anemia*. Eur J Haematol, 2002. **68**(3): p. 150-6.
91. Cook, J.D., Reddy, M. B., *Effect of ascorbic acid intake on nonheme-iron absorption from a complete diet*. Am J Clin Nutr, 2001. **73**(1): p. 93-8.
92. Theil, E.C., *Iron homeostasis and nutritional iron deficiency*. J Nutr, 2011. **141**(4): p. 724S-8S.
93. Han, O., *Molecular mechanism of intestinal iron absorption*. Metallomics, 2011. **3**(2): p. 103-9.
94. Baart, A.M., et al., *Prediction of low haemoglobin levels in whole blood donors*. Vox Sang, 2011. **100**(2): p. 204-11.
95. Goette, L., A. Stutzer, and B.M. Frey, *Prosocial Motivation and Blood Donations: A Survey of the Empirical Literature*. Transfus Med Hemother, 2010. **37**(3): p. 149-154.
96. Goette, L., et al., *Free cholesterol testing as a motivation device in blood donations: evidence from field experiments*. Transfusion, 2009. **49**(3): p. 524-31.

## 9. Glossar der Begriffe und Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung / Übersetzung / Quelle
95%CI	95% Confidence Interval; 95% Konfidenzintervall
ALAT	Alanin-Transferase, ein Leberenzym
AUC	Area Under The Curve (z.B. bei ROC-Kurven)
CHr	content of haemoglobin in reticulocytes, Hämoglobin-Gehalt in den Retikulozyten, [pg]
CRP	C-reaktives Protein ein Akut-Phase-Protein
EDTA	Ethylendiamintetraacetat, macht Vollblut ungerinnbar durch Kalzium-Komplexierung
EPO	Erythropoietin
Fe	chemisches Zeichen für Eisen, (Ferrum)
Ferritin-Index	Quotient aus sTfR/log Ferritin, [43]
Hb	Hämoglobin
HR	Hazard Ratio
HYPO	Anteil hypochrome Erythrozyten (HYPO) in %
IBIS	Iron Balance In Sequential Blood Donors: (Name der Studie, die Grundlage dieser Arbeit ist): Eisenhomöostase bei wiederholter Blutspende
Lc	Leukozyten
LIDS	Latent Iron Defic (LEIM)
MCH	Mean Corpus iency Syndrome, auch : latentes Eisenmangelsyndrom cular Hemoglobin, [pg]
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, [g/dl]
MCV	Mean Corpuscular Volume, [fl]
ns	not significant = statistisch nicht signifikant: Interpretation: $p < 0.05$ : statistisch signifikant; $0.05 < p < 0.10$ : Tendenz; $p > 0.10$ nicht signifikant (ns)
OR	odds ratio
PCR	Polymerase Chain Reaction
RES	RetikuloEndoteliales System
ROC	Receiver operator characteristic
SD	Standard Deviation = Standard-Abweichung
SRK	Schweizerisches Rotes Kreuz
sTfR	Serum transferrin receptor = löslicher Transferrin Rezeptor = löslicher Transferrin-Rezeptor; zeigt "Eisen-Hunger" des Gewebes an
USZ	UniversitätsSpital Zürich
ZfLM	Zentrum für LaborMedizin; <a href="http://www.zflm.ch">www.zflm.ch</a> ; Laboratorium des Kantonsspitals Aarau
ZHBSD	Zürcher Blutspende-Dienst, Bezeichnung seit 2008: Blutspende Zürich



## 10. Dank

Mein Dank gilt

- allen Studien-Teilnehmern für Ihre Aufgeschlossenheit an einem wissenschaftlichen Projekt teilzunehmen
- Dr. med. Beat Frey für seine vielfältigen Hilfestellungen und die wiederholte Gelegenheit die IBIS-Studie an den internen wissenschaftlichen Projekt-Besprechungen vorzustellen
- Prof. Gary Brittenham, M.D. für den lehrreichen Gedankenaustausch zur Eisenhomöostase
- Dr. med. Oswin Ochmann für die geduldige und motivierende Anleitung bei der Erstellung des Studienprotokolls
- Dr. med. Peter Lodemann für die labormedizinischen Inputs
- Frau Dr. Malgorzata Roos für die kompetente Unterstützung in allen Belangen der Statistik
- dem Entnahme-Team am Blutspendezentrum Hirschengraben und Frau Riccarda Darnutzer für die sorgfältige Entnahme und Verwaltung der Proben
- den kollaborierenden Laboratorien: der Klinik für Hämatologie am UniversitätsSpital Zürich und dem Zentrum für Labormedizin, Aarau

## 11. Lebenslauf von Georg Manuel Schorer

Geburtsdatum: 17. Juli 1975, Geburtsort: St. Gallen, Schweiz

Nationalität: Schweizer, Bürgerort: Wangen an der Aare BE

### Berufliches:

- |             |  |
|-------------|--|
| Seit 2010   | Weiterbildung zum Spezialisten für labormedizinische Analytik FAMH in Hämatologie  |
| Seit 2006   | Stiftung Zürcher Blutspendedienst SRK, Schlieren, Schweiz: Assistenzarzt Medizinischer Dienst / Spenderarzt                                    |
| 2004/05     | Regionales Spitalzentrum Münsingen, Münsingen, Schweiz: Assistenzarzt Chirurgie  |
| 2004        | Institut für Bewegungs- und Sportwissenschaften, Eidgenössische Technische Hochschule Zürich, Zürich, Schweiz: Hilfsassistent Sportphysiologie |
| 2003/04     | Universität Zürich, Zürich, Schweiz, Anatomisches Institut: Tutor Anatomie-Demonstrationen für 2. Jahreskurs Medizin                           |
| 2003        | WSKA World Championship Shotokan Karate, Zürich, Schweiz: Assistenz-Platzarzt  |
| 10/2003     | Universität Zürich, Zürich, Schweiz: Staatsexamen Medizin  |
| 1996 - 2003 | Universität Zürich, Zürich, Schweiz: Medizinstudium  |
| 1999        | Fachverein Medizin, Universität Zürich, Zürich, Schweiz: Tutor für Studenten des 1. Jahreskurses in Embryologie, Genetik und Histologie        |
| 1996        | Rekrutenschule in Dübendorf, Schweiz, Luftwaffen-Übermittler   |
| 1996        | Matura Typus B (sprachliche Richtung mit Latein)   |
| 1988 - 1996 | Kantonsschule am Burggraben, St. Gallen, Schweiz   |
| 1993 – 1994 | Austauschjahr an Dai-ichi Koko Highschool in Matsue, Japan   |
| 1982 – 1988 | Primarschule am Schulhaus Halden, St. Gallen, Schweiz  |

### Freizeitaktivitäten

- |          |  |
|----------|--|
| Aktuell: | Wildwasser-Kajak, Inline Skating, Kampfsportarten, Photographie  |
| 2001     | Swiss Karate-Do Renmei (SKR), Schweiz: Mitglied Nationalkader  |
| 1999     | Fachverein Medizin, Fakultätsfest Medizin, Universität Zürich, Zürich, Schweiz: Mitglied Organisationskomitee Medifest |